



Уральский  
федеральный  
университет

имени первого Президента  
России Б.Н.Ельцина

Химико-  
технологический  
институт

**Э. В. НОСОВА**  
**Н. Н. МОЧУЛЬСКАЯ**

# ХИМИЯ КАРБОЦИКЛИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Учебное пособие

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б. Н. ЕЛЬЦИНА

Э. В. Носова  
Н. Н. Мочульская

# ХИМИЯ КАРБОЦИКЛИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Рекомендовано методическим советом УрФУ  
в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся  
по программе бакалавриата по направлениям подготовки  
18.03.01 «Химическая технология», 19.03.01 «Биотехнология»,  
12.03.04 «Биотехнические системы и технологии»

Екатеринбург  
Издательство Уральского университета  
2015

УДК 547.1(075.8)

ББК 24.2я73-1

Н845

Рецензенты:

кафедра природных и биологически активных соединений  
Пермского государственного национального исследовательского университета  
(заместитель заведующего кафедрой кандидат химических наук,  
доцент В. А. Глушков);

Г. Н. Липунова, доктор химических наук,  
ведущий научный сотрудник Института органического синтеза УрО РАН

**Носова, Э. В.**

Н845 Химия карбоциклических биологически активных веществ :  
[учеб. пособие] / Э. В. Носова, Н. Н. Мочульская ; М-во образова-  
ния и науки Рос. Федерации, Урал. федер. ун-т. — Екатеринбург :  
Изд-во Урал. ун-та, 2015. — 156 с.

ISBN 978-5-7996-1576-5

В пособии рассматриваются методы синтеза биологически актив-  
ных соединений ароматического ряда, а также соединений, относящихся  
к классам терпенов и стероидов. Описываются механизмы действия неко-  
торых лекарственных средств и приводятся сведения о применении при-  
родных и синтетических карбоциклических соединений в современной  
медицинской практике.

Рекомендуется студентам, обучающимся по программе бакалавриата,  
для самостоятельной работы во время изучения курсов «Химия биологи-  
чески активных веществ», «Органическая химия», «Органическая химия  
веществ природного происхождения». Также будет полезно магистрантам,  
обучающимся по направлению «Медицинская химия».

УДК 547.1(075.8)

ББК 24.2я73-1

## ВВЕДЕНИЕ

Биологически активные вещества (БАВ) – это соединения, которые вследствие своих физико-химических свойств вызывают биохимические, физиологические, генетические и другие изменения в живых клетках и организме.

Под термином «биологическая активность» понимается как воздействие соединения на организм, так и вызываемый при этом отклик последнего (например, исчезновение болевого ощущения, снижение температуры, нормализация частоты сердечных сокращений).

Лекарственными средствами называют БАВ, применение которых для профилактики и лечения заболеваний человека разрешено законодательно.

Лекарственный препарат – это любая субстанция (или комбинация субстанций), предназначенная для лечения или профилактики заболеваний человека. Биологически активное вещество (действующее вещество) составляет основную часть лекарственного препарата и задает его фармакологический результат. Помимо того, в состав лекарственного препарата могут входить иные химические вещества, применяемые для увеличения его объема, придания нужного цвета и вкуса, разбавления действующего вещества до требуемой концентрации. Такие вещества называются вспомогательными.

К лекарственным веществам предъявляются многочисленные требования. Прежде всего, лекарственное вещество должно обладать высокой активностью, избирательностью и оказывать продолжительное лечебное действие. Оно не должно быть токсичным и не должно вызывать нежелательных побочных эффектов. Лекарственное вещество должно быть высокочистым и иметь высокую стабильность при хранении, а себестоимость его производства не должна быть слишком высокой.



По характеру взаимодействия с организмом БАВ подразделяют:

- на биоинертные, организмом не усваивающиеся (целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнин, кремнийорганические полимеры, поликарбонат и др.);
- биосовместимые, в организме медленно растворяющиеся или ферментирующиеся (спирт, полиэтиленоксид, водорастворимые эфиры целлюлозы и др.);
- бионесовместимые, вызывающие поражение тканей организма (полиантрацены, некоторые полиамиды и многие др.);
- биоактивные направленного действия.

Биоинертные и биосовместимые БАВ широко используются в производстве лекарств как вспомогательные ингредиенты, а также для получения тары, упаковочных и конструкционных материалов и др.

Главным источником поступления БАВ в организм являются лекарства, пищевые и другие продукты. Многие БАВ проникают в организм из окружающей среды с воздухом и питьевой водой. В условиях растущего химического загрязнения окружающей среды в организм человека может попадать большое количество ксенобиотиков, вызывающих различные заболевания. Биологической активностью также обладают алкоголь и ядовитые вещества, содержащиеся в табачном дыме и наркотических препаратах.

Существуют три основных типа классификации биологически активных веществ: по медицинскому назначению, по источникам получения, по химическому строению.

По **медицинскому назначению** биологически активные вещества подразделяют на три группы.

1. Химиотерапевтические. К ним относятся противоинфекционные лекарственные средства, действующие на паразитические организмы: противовирусные, антимикробные (антибиотики, антисептики), антитуберкулезные, антималярийные, фунгицидные, противоопухолевые, антигельминтные.

2. Нейрофармакологические. Это лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему (наркотические, обезболивающие, снотворные и психотропные препараты),

и местные анестетики, действующие на периферическую нервную систему.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицировала психотропные средства центрального действия по специфичности их воздействия на различные психозы следующим образом:

- нейролептики (или большие транквилизаторы) – средства, которые успокаивают, уменьшая реакции на внешнее возбуждение, снимают напряженность, чувство страха, агрессивность, бред, галлюцинации;
- седативные (или малые транквилизаторы) – средства, также уменьшающие напряженность, страх и тревогу, но, в отличие от нейролептиков, не оказывающие антипсихотического эффекта;
- антидепрессанты – средства, снимающие угнетенные состояния (депрессии);
- психостимуляторы – средства, стимулирующие функции головного мозга, психическую и физическую деятельность.

3. Регуляторные. В эту группу входят витамины, гормоны, метаболиты, антиметаболиты (средства, регулирующие активность ферментных, гормональных, иммунных и генных систем).

По **источникам получения** биологически активные вещества подразделяют на три вида.

1. Синтетические (около 70 % всех лекарственных средств).
2. Полусинтетические, получаемые из природных веществ путем их химической модификации (например, антибиотики пенициллинового и цефалоспоринового ряда).
3. Природные (алкалоиды, витамины, гормоны).

По **химическому строению** биологически активные вещества подразделяют на три класса.

1. Неорганические (соли, оксиды, комплексные соединения).
2. Органические синтетические производные алифатического, ациклического, ароматического и гетероциклического рядов.

В каждом ряду присутствуют активные вещества с теми или иными функциональными группами и заместителями.

3. Органические природные соединения (алкалоиды, антибиотики, гормоны, витамины, гликозиды и др.). Природные БАВ образуются в процессе жизнедеятельности живых организмов. Они могут формироваться в процессе обмена веществ, выделяться в окружающую среду (экзогенные) или накапливаться внутри организма (эндогенные).

Применение индивидуальных карбоциклических биологически активных веществ в медицине началось в 1867 г., когда фенол стал использоваться в качестве антисептика. Чуть позже (с 90-х гг. XIX в.) аспирин нашел применение как жаропонижающее средство. Открытие в 1932 г. антимикробных свойств у синтетического красителя 2'4'-диаминоазобензол-4-сульфамида (красного стрептоцида) впервые вызвало всеобщий интерес исследователей к искусственно получаемым в лабораториях синтетическим биологически активным веществам. И уже к концу 1930-х гг. были синтезированы первые целевые сульфамидные препараты (белый стрептоцид и другие), что положило начало фармацевтическому промышленному синтезу. В настоящее время химико-фармацевтической промышленностью производятся десятки тысяч лекарственных средств. Прежде всего, это препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, антибиотики, обезболивающие и противоопухолевые средства.

На упаковке и в инструкции к лекарственному препарату обычно помещают следующие сведения:

- 1) *торговое название* препарата, являющееся коммерческой собственностью фирмы-производителя;
- 2) его *международное наименование* – единое официально принятое в фармакопеях всех стран мира наименование биологически активного вещества;
- 3) *полное химическое название* биологически активного вещества.

В данном пособии международные наименования биологически активных веществ приводятся со строчной (маленькой) буквы,

а торговые названия препаратов – с прописной (большой) буквы. Причем у ряда препаратов одно из торговых названий может совпадать с международным наименованием активного вещества. Например, препараты на основе ибупрофена носят торговые названия Ибупрофен, Нурофен, Миг.

В мире насчитывается около 20 фирм, занимающихся разработкой лекарственных препаратов. Многие из них тратят до 7 млрд долларов США в год на научно-исследовательские работы. В создание одного лекарственного препарата вкладывается до 1 млрд долларов США, и путь, который проходит молекула, чтобы стать патентованным лекарством, занимает до 15 лет. Необходимо отметить, что вложенные средства себя оправдывают, поскольку в мире за 1 год лекарств продается на сумму более 500 млрд долларов США.

По окончании 10-летнего срока действия лицензии любая фармацевтическая фирма может начать производство копии патентованного лекарственного препарата. Такой препарат-копию называют д ж е н е р и к о м. Оригинальный же препарат (тот, с которого делают копию) называют б р е н д о в ы м.

Препараты-копии широко используются во всем мире, поскольку они в среднем на 30–40 % дешевле оригинальных. В России применяют 78 % дженериков и 22 % брендовых препаратов.

Расширение списка поставляемых на мировой фармацевтический рынок лекарственных препаратов связано не только с созданием новых лекарственных средств и присвоением им оригинальных (первоначальных) наименований, но и с увеличением количества фармацевтических фирм, часто выпускающих одни и те же препараты под разными торговыми (фирменными) названиями. Это касается не только новых препаратов, но и некоторых давно известных и пользующихся большим спросом. В результате, например, ацетилсалициловая кислота (аспирин) имеет свыше 400 торговых названий, такое же количество названий у парацетамола. Около 150 торговых названий имеет стрептоцид, около 130 – аскорбиновая кислота и т. д. Эффективные патентованные препараты обычно копируются другими фирмами и быстро «обрастают»

большим количеством торговых названий. Так, относительно новый транквилизатор диазепам (Сибазон) имеет свыше 120 названий,  $\beta$ -адреноблокатор пропранолол (Анаприлин) – свыше 140, противоязвенное средство Циметидин – свыше 120; десятки синонимов имеет антагонист ионов кальция нифедипин (Коринфар).

С глубокой древности растения, содержащие терпеноиды, используются в качестве лекарственных средств и пищевых добавок. Эфирные масла, выделяемые из этих растений, составляют основу парфюмерных композиций. Некоторые доступные терпеноиды служат сырьем для органического синтеза. Многие терпеноиды применяются в медицине. Например, терпингидрат (*n*-ментандиол-1,8-гидрат) – лекарственное средство отхаркивающего действия.

Стероиды, к которым относятся стерины, желчные кислоты, кортикостероиды, женские половые гормоны, мужские половые гормоны, агликоны сердечных гликозидов, широко используются в медицине, ветеринарии и в сельском хозяйстве в качестве высокоэффективных лекарств и кормовых добавок.

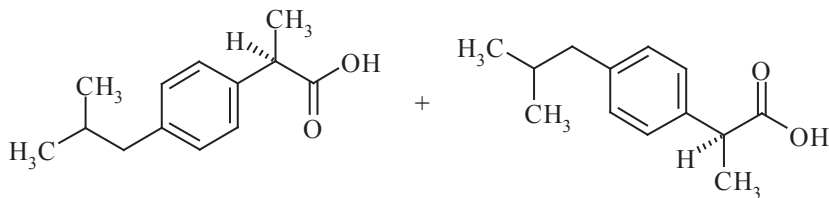
В данном пособии рассматриваются важнейшие лекарственные препараты ароматического ряда, даются сведения о препаратах ряда адамантана, терпенах и стероидах. Биологически активным веществам гетероциклической природы посвящено отдельное учебное пособие (см.: Носова Э. В. Химия гетероциклических биологически активных веществ : учеб. пособие. Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2014. 204 с.).

# 1. ХИМИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

## 1.1. Производные фенилуксусной и фенилпропионовой кислот

**Ибупрофен** – 2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота – нестероидное противовоспалительное лекарственное средство, оказывающее болеутоляющее и жаропонижающее действие. Входит в список лекарственных средств ВОЗ, а также в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, утвержденный Правительством Российской Федерации.

Впервые препарат на основе ибупрофена появился в Великобритании в 1962 г. под названием Бруфен и использовался как рецептурное средство для лечения ревматоидного артрита. С 1974 г. ибупрофен стал применяться в США под торговым названием Мотрин в качестве болеутоляющего и жаропонижающего средства. В 1983 г. в Великобритании Нурофен (ибупрофен) впервые получил статус безрецептурного препарата. Успех Нурофена был поистине потрясающим – уже к концу 1985 г. этот препарат применяли более 100 миллионов человек. В 1985 г. фирма Boots была удостоена Королевской награды за научно-технические достижения в разработке ибупрофена. В настоящее время препараты на основе ибупрофена представлены в более чем 120 странах мира и эффективно используются при лечении различного рода болей и лихорадки миллионами людей.



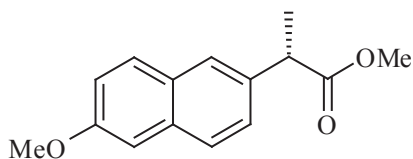
ибупрофен (рацемат)

Синтезируют ибупрофен из (изобутил)бензола. Наиболее простой способ заключается в ацилировании (изобутил)бензола ацетилхлоридом и реакции (изобутил)бензофенона с цианидом натрия. В результате обработки циангидрина йодисто-водородной кислотой в присутствии фосфора протекают дегидратация, восстановление и гидролиз.

Второй способ состоит в хлорметилировании (изобутил)бензола, замещении хлора на цианогруппу, алкилировании 4-(изобутил)бензилцианида йодистым метилом в присутствии амида натрия и гидролизе нитрильной группы до карбоксильной в растворе щелочи (см. с. 11).

В настоящее время фармацевтическая фирма «Берлин Хеми» выпускает на основе ибупрофена лекарственное средство Миг в таблетированной форме, достоинствами которого являются более быстрое растворение и всасывание в желудочно-кишечный тракт, а соответственно – более быстрое достижение обезболивающего действия.

**Напроксен** – (S)-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионовая кислота – оказывает анальгетическое, жаропонижающее и длительное противовоспалительное действие. Используется при лечении ревматоидного артрита и других ревматических заболеваний и заболеваний опорно-двигательного аппарата, а также при дисменорее и острой подагре.



напроксен

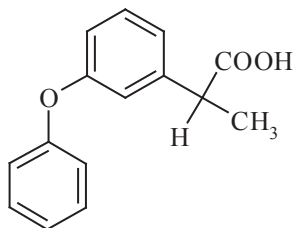
Синтезируют напроксен из 2-ацетил- или 2-хлорметил-6-метоксинафталина.

**Фенопрофен** – 2-(3-феноксифенил)пропионовая кислота – нестероидное противовоспалительное лекарственное средство,



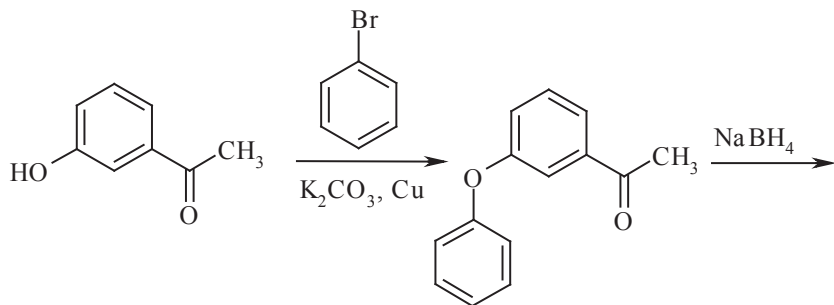


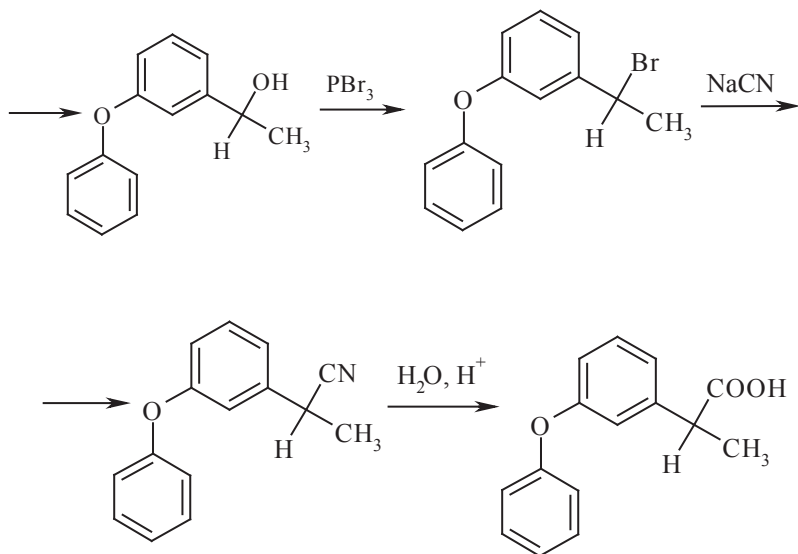
оказывающее также обезболивающее и жаропонижающее действие. Очень хорошо связывается с белками плазмы. По фармакологическим свойствам фенопрофен близок к аспирину, но реже вызывает желудочно-кишечные кровотечения; при этом он чаще, чем другие НПВП, инициирует снижение функции почек и канальцев, интерстициальные нефриты и нефротический синдром. По состоянию на 2012 г. регистрация фенопрофена в России аннулирована.



фенопрофен

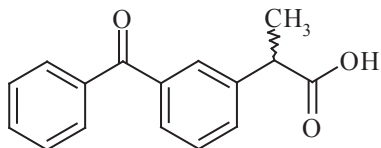
Для синтеза фенопрофена 3-гидроксиацетофенон этерифицируют бромбензолом в присутствии поташа и медных опилок. Карбонильную группу полученного 3-феноксиацетофенона восстанавливают боргидридом натрия, далее проводят замещение гидроксильной группы на бром под воздействием трехбромистого фосфора, бром замещают на нитрильную группу обработкой цианистым натрием и гидролизуют нитрильную группу раствором кислоты.





фенопрофен

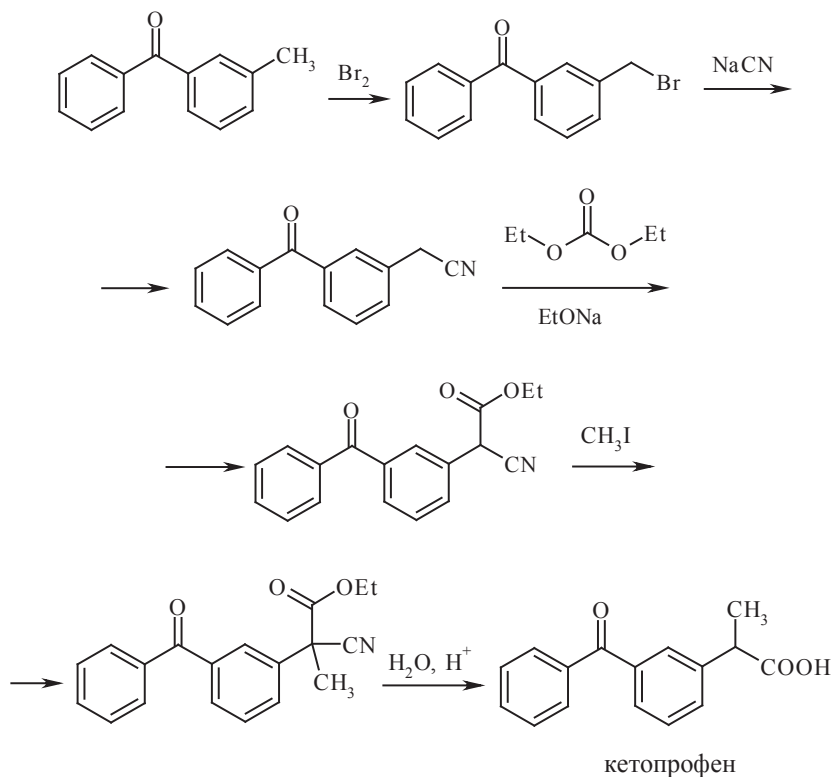
**Кетопрофен** (3-бензоил- $\alpha$ -метилбензолуксусная кислота) – нестероидное противовоспалительное лекарственное средство с болеутоляющим и жаропонижающим действием. По своим фармакологическим свойствам сходен с ибупрофеном. Используется при лечении ревматоидного артрита и остеоартрита. Входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, утвержденный Правительством Российской Федерации.



кетопрофен

Синтезируют кетопрофен исходя из 3-метилбензофенона, который подвергают бромированию с получением 3-бром-метил-

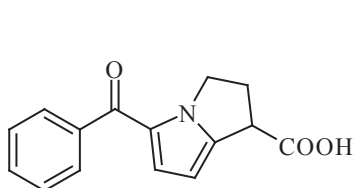
бензофенона. Последний в реакции с цианистым натрием дает 3-цианометилбензофенон, который вводят во взаимодействие с диэтиловым эфиром угольной кислоты в присутствии этилата натрия. Далее производное циануксусного эфира алкилируют йодистым метилом и подвергают продукт алкилирования кислотному гидролизу с получением кетопрофена.



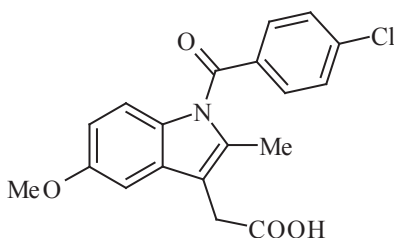
Кетопрофен входит в состав препаратов Артрозилен, Кетонал, Артрум, Фламакс Форте, Быструмгель.

Следует отметить, что в медицинской практике широко применяются структурные аналоги кетопрофена – кеторолак и индо-

метацин. Кеторолака трометамин – основа современного лекарственного препарата Кетанов.



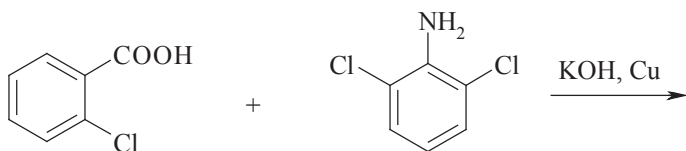
кеторолак (рацемат)

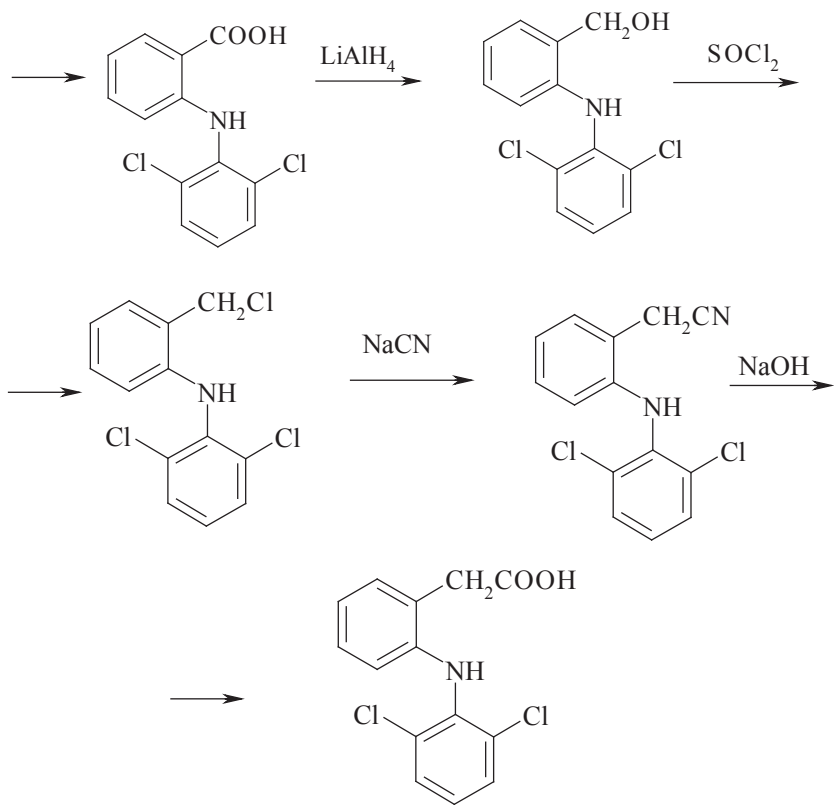


индометацин

**Диклофенак** – одно из наиболее известных нестероидных противовоспалительных лекарственных средств; оказывает также жаропонижающее и анальгетическое действие; применяется при остром ревматизме, ревматоидном артрите, артрозах.

Синтезируют диклофенак – 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]-фенилуксусную кислоту – исходя из 2-хлорбензойной кислоты и 2,6-дихлоранилина. Их взаимодействие в присутствии гидроксида калия и меди дает N-(2,6-дихлорфенил)антраиловую кислоту, карбоксильную группу которой восстанавливают алюмогидридом лития. Полученный при этом 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]бензиловый спирт при хлорировании его хлористым тионом образует 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]бензилхлорид, который при действии цианида натрия превращают в 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]бензилцианид. Гидролиз нитрильной группы последнего приводит к диклофенаку.



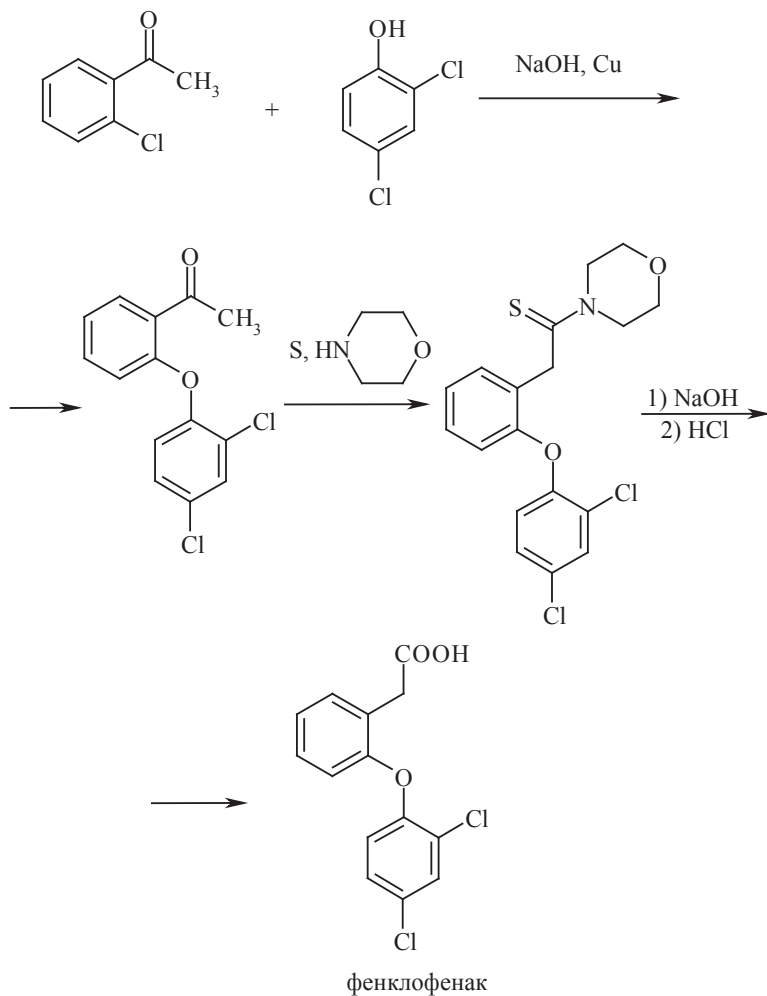


диклофенак

Данное лекарственное средство обладает всеми свойствами, присущими производным пропионовой кислоты, а по силе противовоспалительного и анальгетического действия превосходит аспирин, анальгин и ибупрофен. Наиболее распространенное торговое название диклофенака – Вольтарен. Так, действующим началом современного лекарственного средства Вольтарен Эмульгель, которое применяют при боли в мышцах и суставах, является диклофенак диэтиламина.

**Фенклофенак** (*o*-[(2,4-дихлорфенокси)фенил]уксусную кислоту) синтезируют исходя из 2,4-дихлорфенола и 2-хлорацетофе-

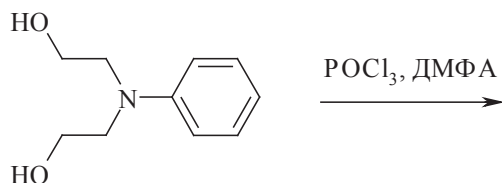
нона: при их взаимодействии в присутствии гидроокиси натрия и порошкообразной меди получают 2-ацетил-2'4'-дихлордифениловый эфир. Последний вводится во взаимодействие с серой и морфолином с получением по методу Вильгеродта тиамида, который далее гидролизуют в фенклофенак. Применяется фенклофенак по тем же показаниям, что и диклофенак.

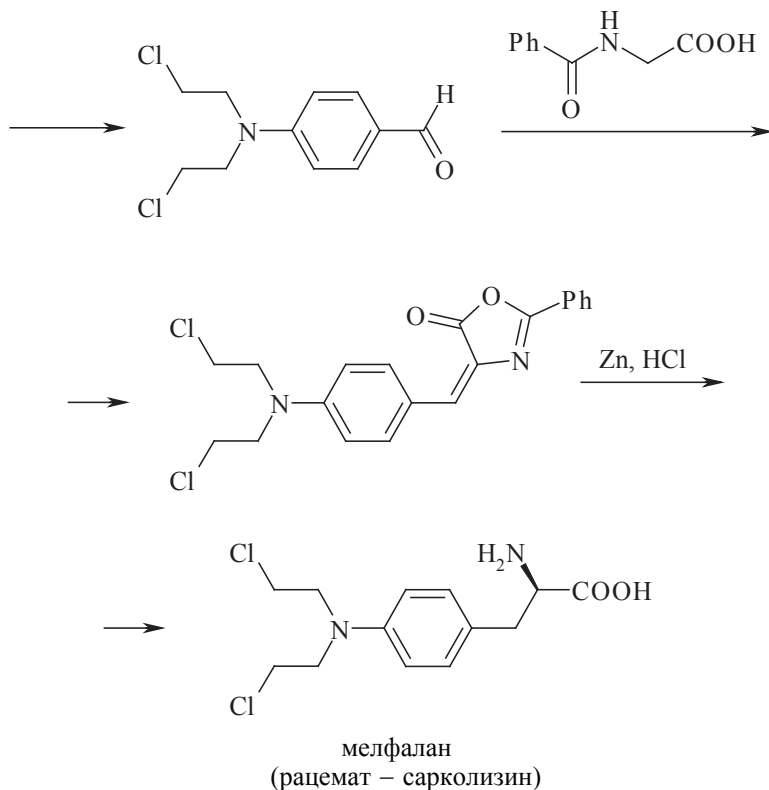


Некоторые производные аминокислот (в частности, содержащие канцеролитическую бис-(β-хлорэтил)аминную группу) используются в химиотерапии опухолей. Идея применения для создания противоопухолевых препаратов аминокислот основывается на их способности проникать через мембраны раковых клеток в 4–5 раз быстрее, чем через мембраны нормальных клеток. В данном случае фрагменты аминокислот выполняют транспортные функции для канцеролитических групп и обеспечивают избирательное накопление лекарственного средства в опухолевой ткани. К подобным лекарственным средствам относятся сарколизин (рацемат мелфалана) и лофенал.

**Мелфалан** – цитостатическое противоопухолевое химиотерапевтическое лекарственное средство алкилирующего типа действия из группы производных бис-β-хлорэтиламина.

Сарколизин (рацемат мелфалана) синтезируют на основе бис-гидроксиэтиланилина, метод получения данного препарата был разработан на кафедре технологии органического синтеза УПИ (В. Н. Конюхов, З. В. Пушкарева, Ф. А. Абезгауз). На первой стадии в результате реакции с хлорокисью фосфора образуется *п*-бис(β-хлорэтил)аминобензальдегид – одновременно протекают реакция Вильсмейера и замена гидроксигрупп на хлор. Полученное соединение конденсируют с гиппуровой кислотой, образовавшийся азлактон восстанавливают, а бензоильную защиту удаляют нагреванием в соляной кислоте.

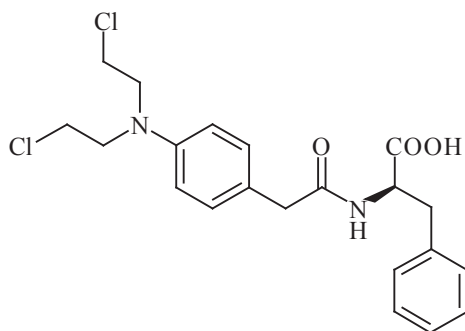




Мелфалан, представляющий собой *L*-сарколизин, используется для химиотерапевтического лечения миеломной болезни в комбинации с преднизолоном и талидомидом, а также для лечения рака яичников. Изначально мелфалан разрабатывался как лекарство от меланомы, но существенной эффективности не показал. Зато была обнаружена его противоопухолевая эффективность при миеломной болезни. Также мелфалан в настоящее время используется в химиотерапевтическом лечении ретинобластомы глаза – частой злокачественной опухоли детского возраста. Современный препарат на основе мелфалана называется Алкеран.



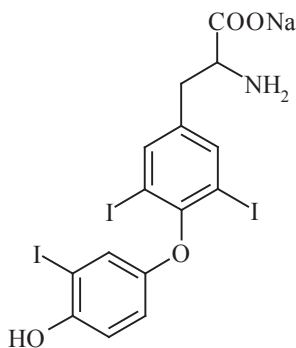
**Лофенал** – цитостатическое противоопухолевое химиотерапевтическое и алкилирующее лекарственное средство широкого спектра действия.



лофенал

Используется при нерезектабельном раке яичников, хроническом лимфолейкозе, лимфогранулематозе, лимфосаркоме, ретикулосаркоме.

**Лиотиронин** – о-(4-гидрокси-3-йодфенил)-3,5-дийод-*L*-тирозин (в виде натриевой соли или гидрохлорида) – увеличивает потребность тканей в кислороде, стимулирует их рост и дифференцировку, повышает уровень базального метаболизма (белков, жиров и углеводов). В малых дозах оказывает анаболический, а в больших – катаболический эффект. Угнетает выработку тиреотропного гормона.



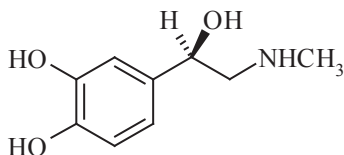
лиотиронин

Применяется при следующих патологиях: гипотиреоз (первичный, вторичный), микседема, кретинизм, цереброгипофизарные заболевания с гипотиреоидными состояниями, гипотиреоидное ожирение, эндемический и спорадический зоб (профилактика рецидива), рак щитовидной железы (супрессивная терапия), диагностика гипотиреоза.

## 1.2. Производные аминокислот

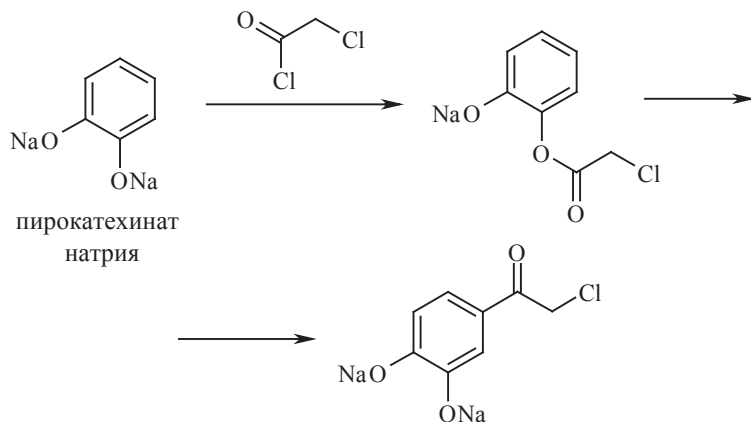
### 1.2.1. Производные ряда (2-аминоэтил)фенола

**Адреналин** – гормон мозгового вещества надпочечников, влияющий на обменные процессы, повышающий артериальное давление и содержание сахара в крови, улучшающий функциональную способность скелетных мышц.

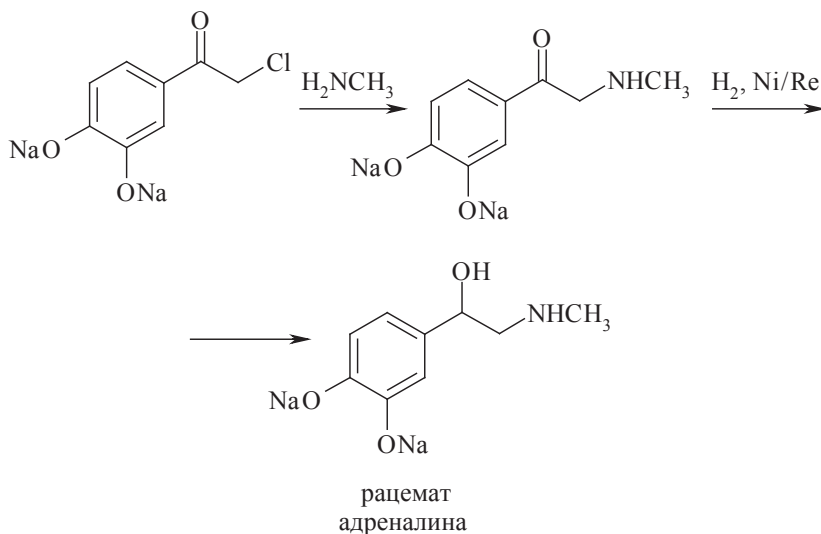


адреналин

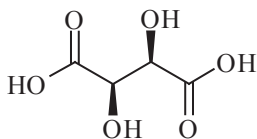
Предназначенный для медицинских целей адреналин получают синтетически. Исходным продуктом синтеза служит пирокатехинат натрия, который нагревают с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты в щелочной среде. При этом получается пирокатехин-моноклорацетат, перегруппировывающийся в хлорметилдиоксифенилкетон.



При взаимодействии полученного соединения с метиламином получается адреналон, который выделяется в виде гидрохлорида. При восстановлении адреналона на никеле Ренея образуется адреналина гидрохлорид. Для стадии восстановления также целесообразно использовать нагревание карбонильного соединения в автоклаве при давлении водорода 5–6 МПа и температуре 65–70 °С в растворе метанола.



После обработки рацемата адреналина (+)-винной кислотой получается смесь левовращающего и правовращающего изомеров гидротартрата, которые можно разделить в силу их различной растворимости в спирте. Левовращающий изомер гидротартрата плохо растворяется в спирте и выкристаллизовывается, а правовращающий остается в растворе.

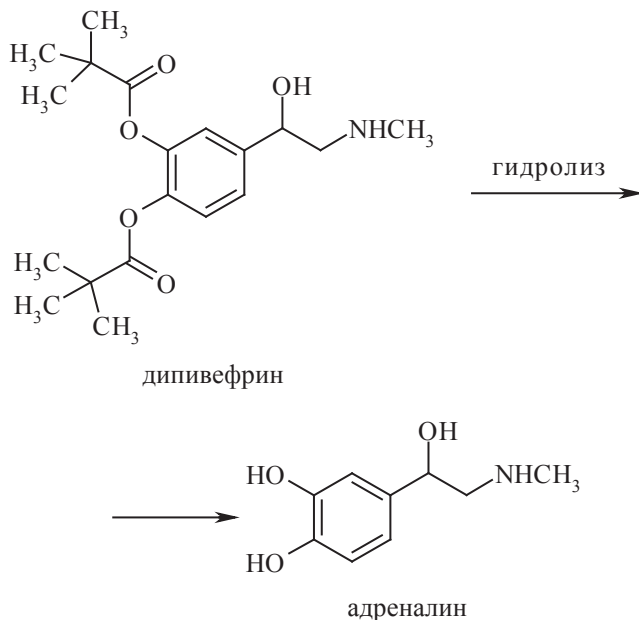


*L*-(+)-энантиомер винной кислоты

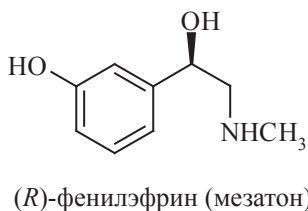
В медицине в качестве лекарственного средства используется левовращающий синтетический изомер гидротартрата адреналина, полностью идентичный природному левовращающему изомеру. Торговое название данного соединения – Эпинефрин.

Эпинефрин применяется в лечении и профилактике гипогликемии, первичной открытоугольной глаукомы (однако он плохо проникает через роговую оболочку глаза), бронхиальной астмы, при травматическом и анафилактическом шоке.

**Дипивефрин** представляет собой дипивалоильное производное адреналина. Он обладает более высокой липофильностью, чем адреналин, и лучше абсорбируется. Данное биологически активное вещество является «пролекарством» – легко проникает в переднюю камеру глаза, где подвергается ферментативному гидролизу под действием эстераз роговой оболочки с образованием адреналина. Освободившийся адреналин, будучи агонистом адренергических рецепторов, распределяется в цилиарные отростки и трабекулярную ткань глаза, уменьшает продукцию внутриглазной жидкости и увеличивает ее отток.



Адреналин как лекарственный препарат имеет ограниченное применение из-за кратковременности его действия и быстрой инактивации ферментами. Более длительный эффект оказывает адrenomиметик **(*R*)-фенилэфрин** (мезатон).



По сравнению с адреналином (*R*)-фенилэфрин (мезатон) повышает артериальное давление менее резко, но действует более длительно. Сердечный выброс под влиянием мезатона не увеличивается (может даже уменьшаться). Мезатон вызывает расширение зрачков и может понизить внутриглазное давление при открытоугольных формах глаукомы. Препараты на основе (*R*)-фенилэфрина

(мезатона) имеют торговые названия Адрианол, Алмефрин, Идрианол, Изофрин, Визадрон и др.

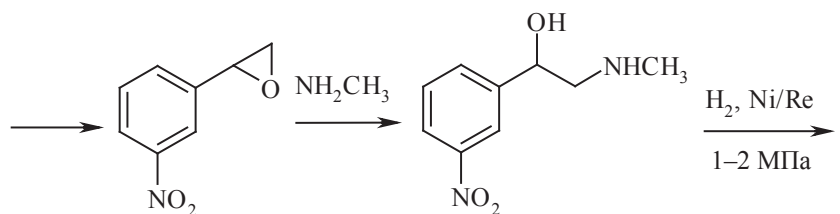
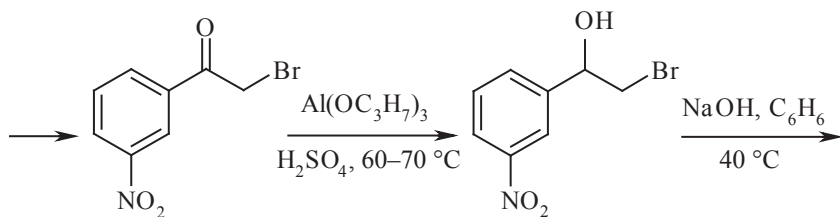
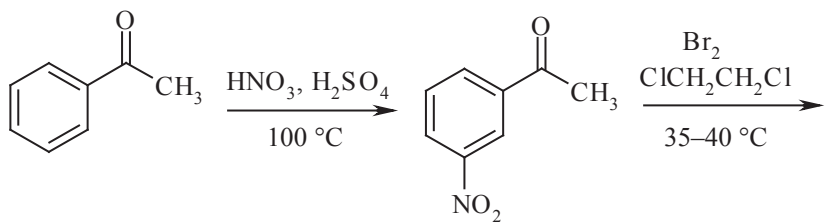
В отличие от адреналина и норадреналина (*R*)-фенилэфрин (мезатон) не относится к катехоламинам (он содержит лишь одну гидроксильную группу в ароматическом ядре) и мало подвержен действию фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), участвующей в биотрансформации катехоламинов. В связи с этим (*R*)-фенилэфрин (мезатон) более стоек и дает более длительный эффект; оказывает лечебное воздействие при приеме внутрь (однако меньшее, чем при парентеральном введении).

Препараты на основе (*R*)-фенилэфрина (мезатона) применяют для повышения артериального давления при коллапсе и гипотензии, связанных с понижением сосудистого тонуса (но не при первичной сердечной слабости), при подготовке к операциям и во время операций, при интоксикациях, инфекционных заболеваниях, гипотонической болезни; для сужения сосудов и уменьшения воспалительных явлений при вазомоторном и сенном насморке, конъюнктивитах и т. п.; в качестве заменителя адреналина в растворах анестетиков; для расширения зрачка.

Первой стадией получения (*R*)-фенилэфрина (мезатона) является нитрование ацетофенона. Бромирование нитроацетофенона проводят в растворе дихлорэтана при температуре 30–40 °С. *m*-Нитро- $\alpha$ -бромацетофенон при действии изопропилата алюминия превращается в *m*-нитробромгидрин стирола, при этом восстановления нитрогруппы не наблюдается. Синтезу (*R*)-2-метиламино-1-(3-нитрофенил)этанола – важнейшего интермедиата для получения (*R*)-фенилэфрина – через промежуточное образование 2-(3-нитрофенил)оксирана посвящено большое количество исследований. При обработке метанольного раствора 2-(3-нитрофенил)оксирана водным раствором метиламина при 50 °С в течение 1 ч в атмосфере аргона образуется (*R*)-2-метиламино-1-(3-нитрофенил)этанол с примесью 2-метиламино-2-(3-нитрофенил)этанола\*.

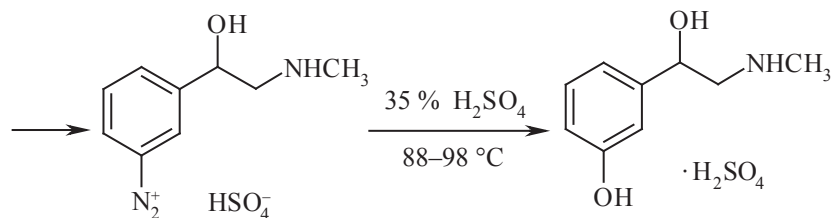
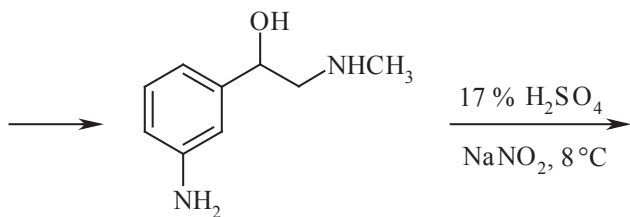
---

\* См.: Whole-cell yeast-mediated preparation of (*R*)-2-chloro-1-(3-nitrophenyl)ethanol as a synthetic precursor for (*R*)-phenylephrine / D. Tokoshima, K. Hanaya, M. Shoji, T. Suga // J. of Molecular Catalysis B: Enzymatic. 2013. Vol. 97. P. 95–99.



2-(3-нитрофенил)оксиран

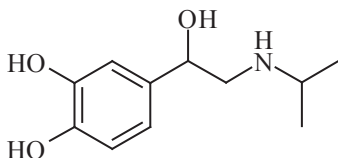
(*R*)-2-метиламино-  
1-(3-нитрофенил)этанол



Диазотирование проводят в 16–17 % серной кислоте при температуре 8–14 °С. При нагревании соли диазония в кислой среде образуется производное фенола.

(*R*)-Фенилэфрина гидрохлорид входит в состав комбинированного препарата Колдрекс (прочие компоненты – парацетамол, кофеин, терпингидрат, аскорбиновая кислота), данный препарат суживает периферические сосуды и препятствует развитию отечности.

**Изопреналин** (изадрин) – (*RS*)-1-(3,4-диоксифенил)-2-изопропиламиноэтанола гидрохлорид, или *N*-изопропилнорадреналина гидрохлорид, – был получен в 1938 г. в процессе синтеза производных адреналина.

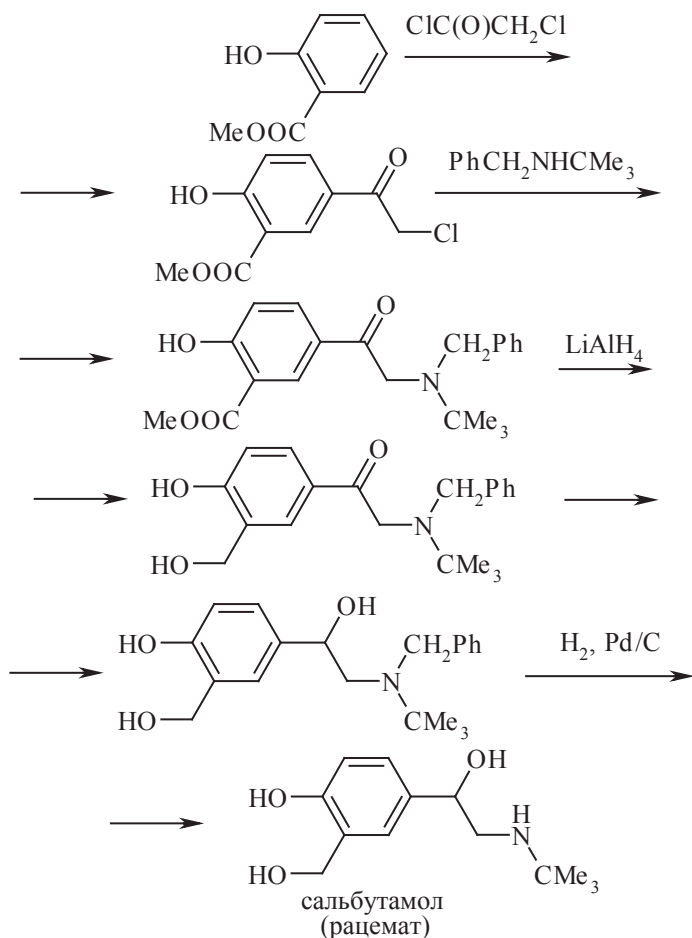


Химически изопреналин (изадрин) относится к группе катехоламинов и отличается по структуре от адреналина тем, что метильный радикал в аминогруппе  $[NH-CH_3]$  заменен на изопропильный  $[NH-CH(CH_3)_2]$ . При фармакологическом изучении изопреналина (изадрина) было обнаружено, что, сохраняя некоторые свойства адреналина, он оказывает несколько иное действие. Так, данное биологически активное вещество способствует релаксации бронхов, но не вызывает сужения сосудов и повышения периферического артериального давления; вместе с тем, подобно адреналину, оно учащает и усиливает сердечные сокращения. За рубежом изопреналин (изадрин) выпускается в виде гидрохлорида или сульфата под названиями Изопротеренол, Изупрел, Новодрин, Эуспирин и др.

**Сальбутамол** – 2-*трет*-бутиламино-1-(4-окси-3-оксиметилфенил)-этанол – оказывает бронхорасширяющее и токолитическое действие, применяется при бронхиальной астме и других заболеваниях дыхательных путей (хронической обструктивной болезни легких, хроническом бронхите).

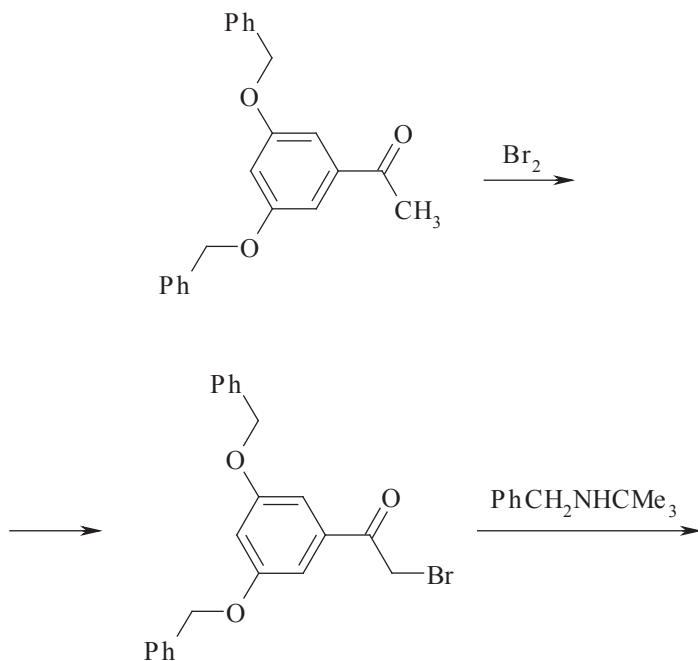


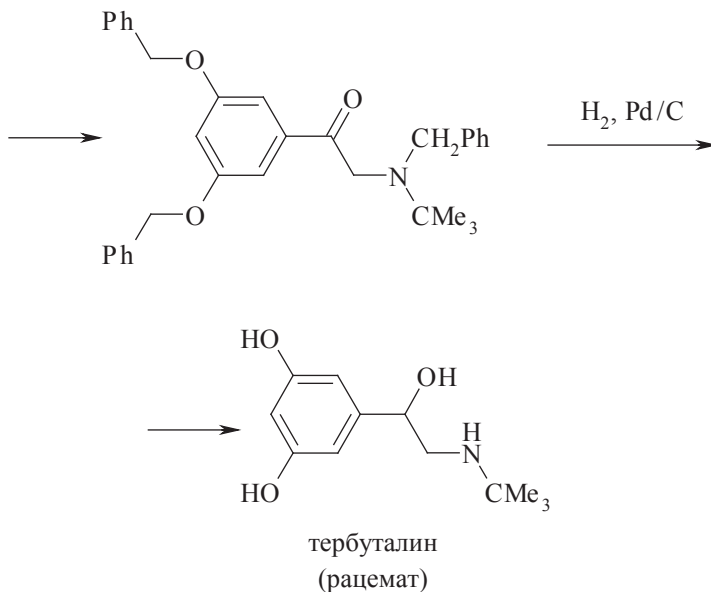
На первой стадии синтеза метиловый эфир салициловой кислоты по Фриделю – Крафтсу превращают в *n*-гидрокси-*m*-метоксикарбонил- $\omega$ -хлорацетофенон. Далее этот интермедиат реагирует с *трет*-бутилбензиламином и после восстановления алюмогидридом лития дает *n*-гидрокси-*m*-гидроксиметил- $\omega$ -(*N*-бензил-*N*-третбутил)аминоацетофенон. Восстановление карбонила приводит к карбинолу, который при гидрировании над палладиевым катализатором после дебензилирования дает сальбутамол.



**Тербуталин** структурно и по фармакологическому действию близок к сальбутамолу. Применяется в качестве бронхолитического и токолитического средства (в акушерской практике – в связи с расслабляющим влиянием на мускулатуру матки).

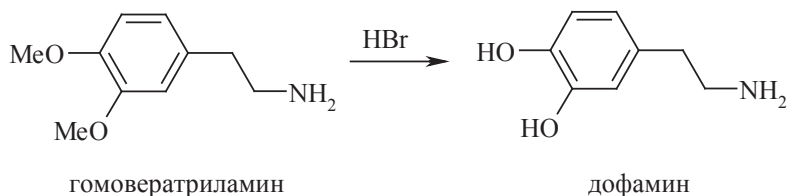
Исходным соединением для синтеза тербуталина служит 3,5-дибензилоксиацетофенон. Его бромирование с образованием соответствующего производного  $\omega$ -бромацетофенона с последующей реакцией с *трет*-бутил-бензиламином приводит к N-бензил-N-*трет*-бутил-3,5-дибензилокси- $\omega$ -аминоацетофенону. При гидрировании последнего над палладиевым катализатором осуществляется и О-, и N-дебензилирование и восстановление карбонильной группы до гидроксигруппы с образованием тербуталина.





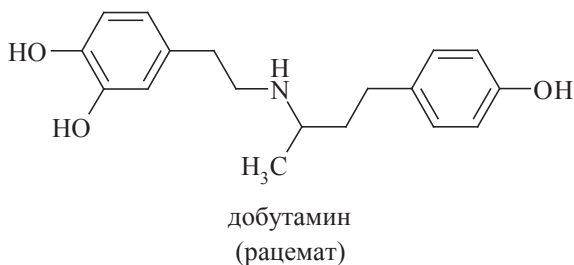
**Дофамин** – медиатор и эндогенный лиганд дофаминовых рецепторов центральной нервной системы. Недостаток дофамина в мозге приводит к развитию паркинсонизма. Вследствие того, что дофамин способен высвобождать норадреналин из нейрональных депо, он может стимулировать адренорецепторы. Применяется в основном как противошоковый препарат.

Синтезируют дофамин путем деметоксилирования гомовератриламина при нагревании с бромисто-водородной кислотой.

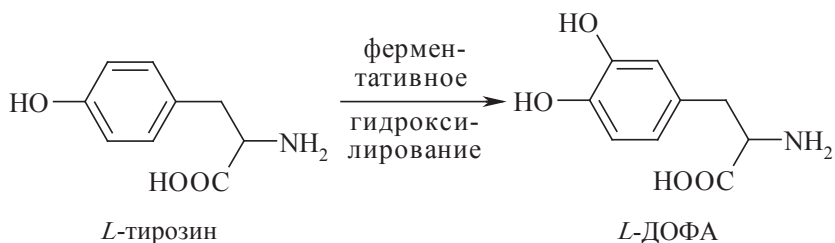


**Добутамин** – стимулятор сердечной деятельности (кардиотоническое средство). По химической структуре является катехол-

амином и наиболее близок к дофамину, от которого отличается тем, что один атом водорода аминогруппы замещен в нем на *пара*-оксибензилпропильный радикал.



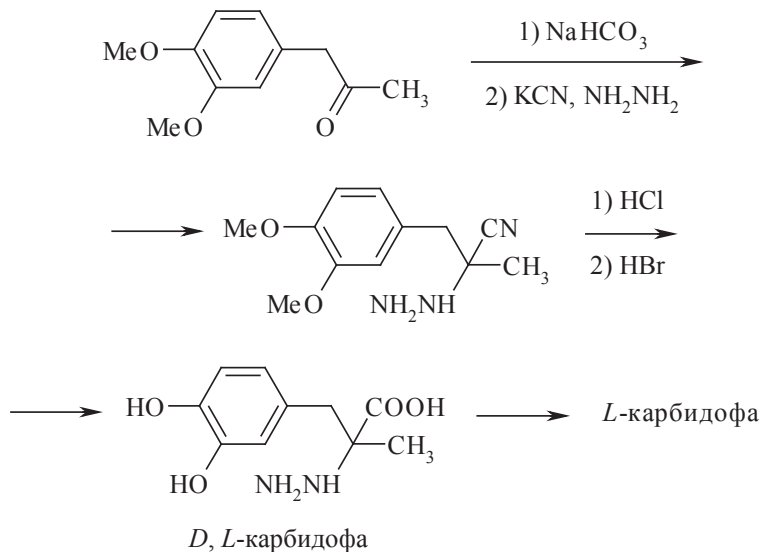
В качестве лекарственного средства используется левовращающий изомер диоксифенилаланина (***L*-ДОФА**), его назначают при болезни Паркинсона. *L*-ДОФА синтезируется ферментатически из *L*-тирозина.



Применение *L*-ДОФА как индивидуального лекарственного средства осложнено тем, что его декарбоксилирование протекает не только в мозге, что необходимо для образования дофамина, но и на периферии, что приводит к необходимости повышения доз и возникновению целого ряда побочных эффектов. Для устранения этих явлений в лечебной практике используется препарат Наком, включающий в свой состав наряду с *L*-ДОФА ингибитор периферического декарбоксилирования (–)-*L*-α-гидразино-α-метил-β-(3,4-диоксифенил)пропионовую кислоту – **карбидофу**.

Синтез карбидофы основан на взаимодействии 3,4-диметоксифенилацетона с цианистым калием и гидразингидратом с обра-

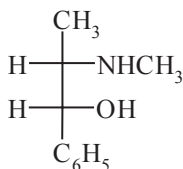
зованием циангидразина (промежуточно образуется циангидрин исходного кетона). Омыление цианогруппы интермедиата до карбоксильной и дегидроксилирование нагреванием с бромисто-водородной кислотой приводят к рацемической карбидофе, которую разделяют на оптические изомеры с выделением *L*-карбидофы.



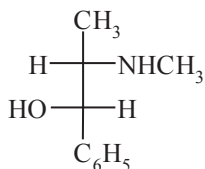
Комбинация карбидофы в качестве ингибитора декарбоксилазы ароматических аминокислот и *L*-ДОФА как предшественника дофамина применяется для лечения болезни Паркинсона.

### 1.2.2. Производные ряда (2-аминопропил)бензола

**Эфедрин** – алкалоид эфедры плющевой, молекула содержит два асимметрических атома углерода и существует в виде четырех стереоизомеров. Природный эфедрин представляет собой левовращающую *эритро*-форму. В лекарственном сырье содержится также псевдоэфедрин, который является левовращающей *трео*-формой.

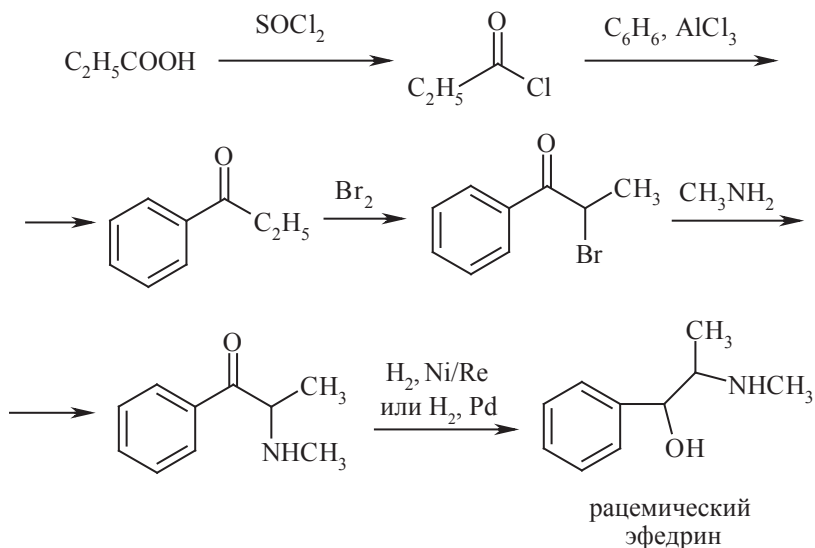


эфедрин, (1*R*,2*S*)-2-метиламино-1-фенилпропанол-1

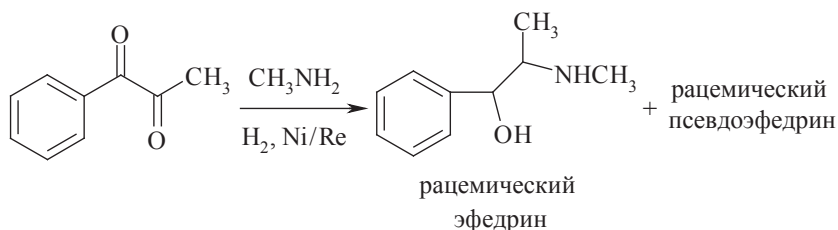


псевдоэфедрин, (1*R*,2*S*)-2-метиламино-1-фенилпропанол-1

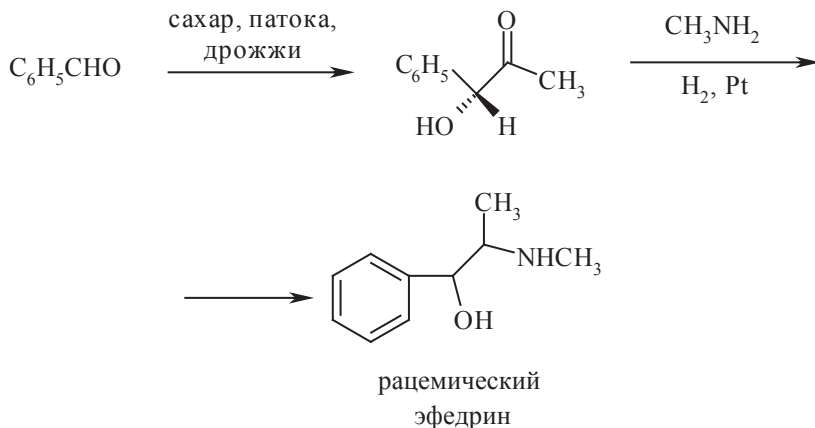
Исходным соединением в одном из промышленных способов синтеза эфедрина выступает пропионовая кислота, которую вначале превращают в хлорангидрид. Пропионилхлоридом ацилируют бензол по Фриделю – Крафтсу, полученный пропиофенон подвергают бромированию в α-положение относительно карбонильной группы. В α-галогенокетонах галоген очень подвижен и легко замещается нуклеофилами, в частности в описываемом синтезе бром замещается метиламиногруппой. Образовавшийся аминокетон восстанавливают над никелем Ренея или над палладием. Разделение рацемата осуществляют с помощью оптически активного дибензоата *D*-винной кислоты.



Еще один способ синтеза основан на восстановительном метиламинировании бензоилацетила.



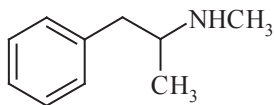
Существует также биохимический метод синтеза эфедрина, ключевой стадией которого является сбраживание дрожжами сахара и патоки совместно с бензальдегидом, в результате чего с выходом 30–40 % образуется левовращающий (*R*)-1-гидрокси-1-фенилацетон, из которого с помощью восстановительного аминирования над платиновым катализатором получают эфедрин.



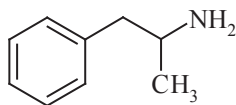
Эфедрин стимулирует деятельность сердца (увеличивает частоту и силу сокращений), облегчает атриовентрикулярную проводимость, повышает артериальное давление, оказывает бронхолитический эффект, подавляет перистальтику кишечника, расширяет зрачок (не влияя на аккомодацию и внутриглазное давление),

усиливает тонус скелетных мышц, вызывает гипергликемию. В отличие от эффекта эпинефрина эффект эфедрина развивается медленно, но продолжается более длительно.

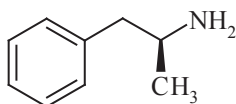
Первитин и фенамин – синтетические аналоги эфедрина.



первитин



фенамин



декстроамфетамин

**Метамфетамин** (сокр. от N-метил- $\alpha$ -метилфенилэтиламин) – производное амфетамина, белое кристаллическое вещество. Является психостимулятором с чрезвычайно высоким потенциалом к формированию зависимости, в связи с чем отнесен к наркотическим веществам. Наиболее известный препарат на основе метамфетамина – стимулирующее средство Первитин.

Впервые метамфетамин был синтезирован из эфедрина в 1893 г. японским химиком Н. Нагаёси. В 1919 г. японский химик А. Огата впервые синтезировал кристаллический метамфетамин. В 1930-е гг. фармацевты фирмы Temmler Werke в Берлине использовали его как стимулирующее средство. С 1938 г. это вещество применяли систематически в больших дозах как в армии (таблетки Первитин официально входили в «боевой рацион» летчиков и танкистов), так и в оборонной промышленности. Популярностью Первитин пользовался и у вождей Третьего рейха, наряду с кокаином. В частности, А. Гитлер получал инъекции Первитина от своего личного врача Т. Морелля с 1936 г., а после 1943 г. – по несколько раз в день. После Второй мировой войны производители Первитина были вывезены в США, где они создавали «таблетки бодрости» для американских войск в Корее и Вьетнаме. В 1966–1969 гг.



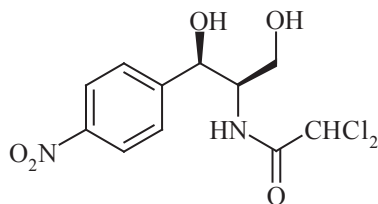
армия США использовала 225 миллионов таблеток Декстроамфетамина и Первитина. Практику употребления этих препаратов американскими военнослужащими официально отменили в 1973 г.

Промышленный синтез метамфетамина в СССР наладили в 1946 г., и уже в 1948 г. сведения о Первитине были включены в справочник Машковского. Гидрохлорид метамфетамина под названием Первитин выпускался в СССР вплоть до 1970-х гг. в виде таблеток по 3 мг. Он применялся в психиатрической практике как психостимулятор, для лечения нарколепсии и депрессий различного происхождения. Впоследствии приказом по Министерству здравоохранения СССР от 11 февраля 1954 г. Первитин был отнесен к наркотикам, а в 1975 г. производить данный препарат прекратили, и он был исключен из фармакопеи.

**Амфетамин** (сокр. от  $\alpha$ -метилфенилэтиламин), фенамин – стимулятор центральной нервной системы, производное фенилэтиламина. Механизм его действия основан на выбросе нейромедиаторов (дофамина и норадреналина). Это рекреационное психоактивное вещество, способное вызывать психологическую зависимость. Во многих странах амфетамин находит также ограниченное применение в медицине при лечении СДВГ (синдрома дефицита внимания и гиперактивности) и нарколепсии.оборот амфетамина ограничен международным и национальным законодательством.

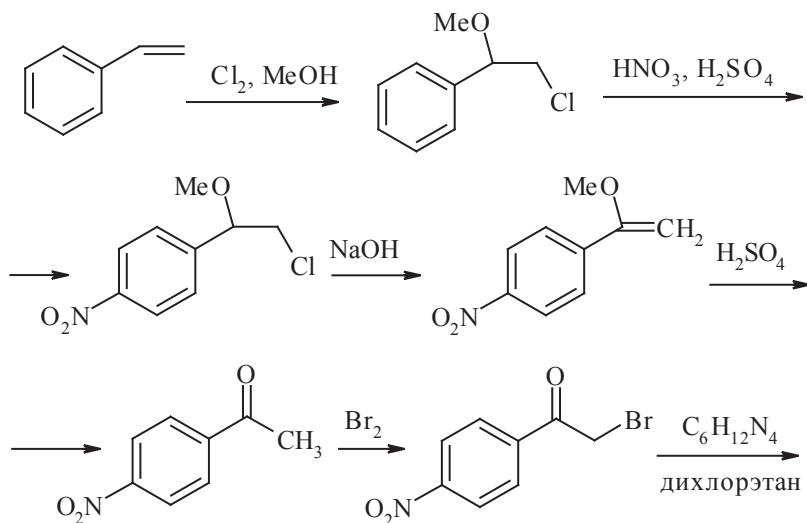
**Хлорамфеникол** – *D-(-)-трео-1-(*n*-нитрофенил)-2-дихлор-ацетил-аминопропандиол-1,3* – устаревший антибиотик широкого спектра действия для лечения дизентерии, брюшного тифа, паратифа, бруцеллеза, туляремии, гонореи и других заболеваний (чаще всего в виде препарата Левомецетин). Рацемическая форма этого лекарственного средства носит название Синтомицин.

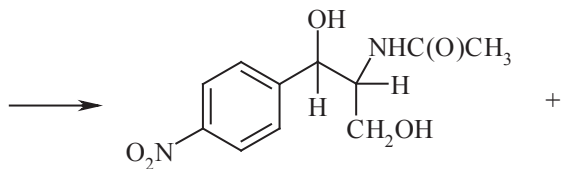
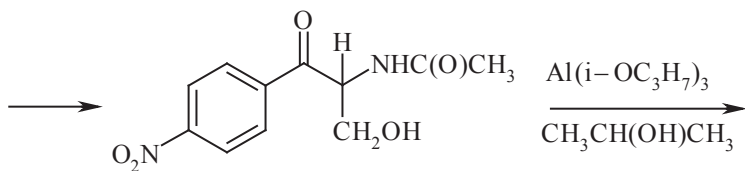
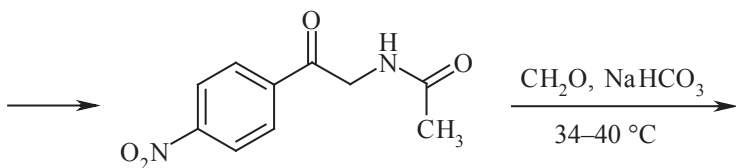
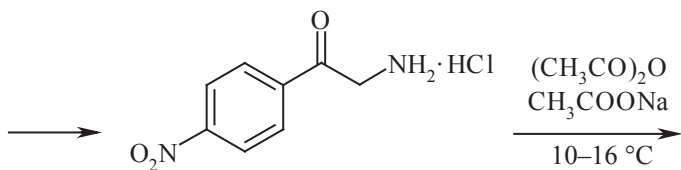
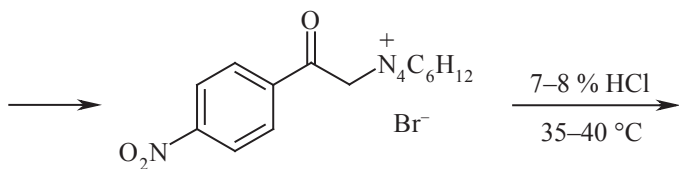
Впервые хлорамфеникол был выделен в 1947 г. из культурной жидкости актиномицета *Streptomyces venezuelae*, а позже получен синтетическим путем. В промышленности хлорамфеникол многостадийно синтезируют из стирола.



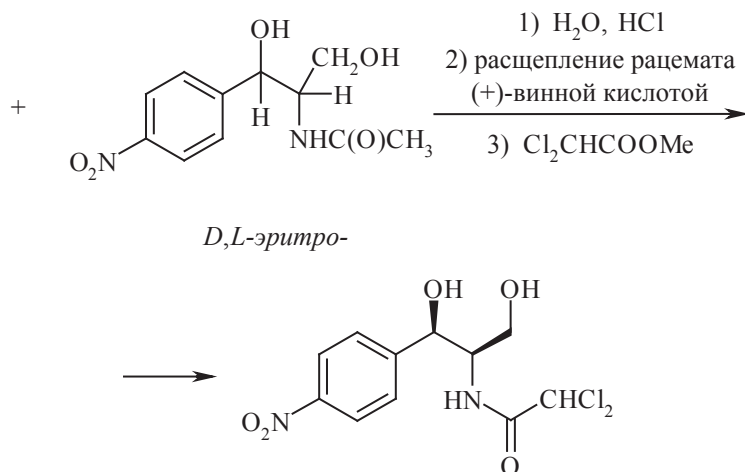
хлорамфеникол

При присоединении хлора к стиролу в среде метанола образуется метиловый эфир хлоргидрина стирола, который подвергается нитрованию. Процесс ведут под воздействием нитрующей смеси, приготовленной из меланжа и 96 % серной кислоты, при температуре 20–30 °С, в этих условиях практически не образуются *o*- и *m*-изомеры. Для получения *p*-нитро- $\alpha$ -аминоацетофенона используется соответствующий бромацетофенон. Бромирование проводят в растворе дихлорэтана при 30–40 °С. Для замещения брома на аминогруппу используют реакцию с уротропином ( $C_6H_{12}N_4$ ), что позволяет получить исключительно первичный амин. Четвертичную соль подвергают гидролизу, из водной фазы осаждают гидрохлорид амина.





*D,L-mepo-*



Восстановление карбонильной группы осуществляют действием изопропилата алюминия. На последней стадии синтеза хлорамфеникола ацилирование *D-(-)-трео*-1-(*n*-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандола проводят не хлорангидридом дихлоруксусной кислоты, а ее метиловым эфиром.

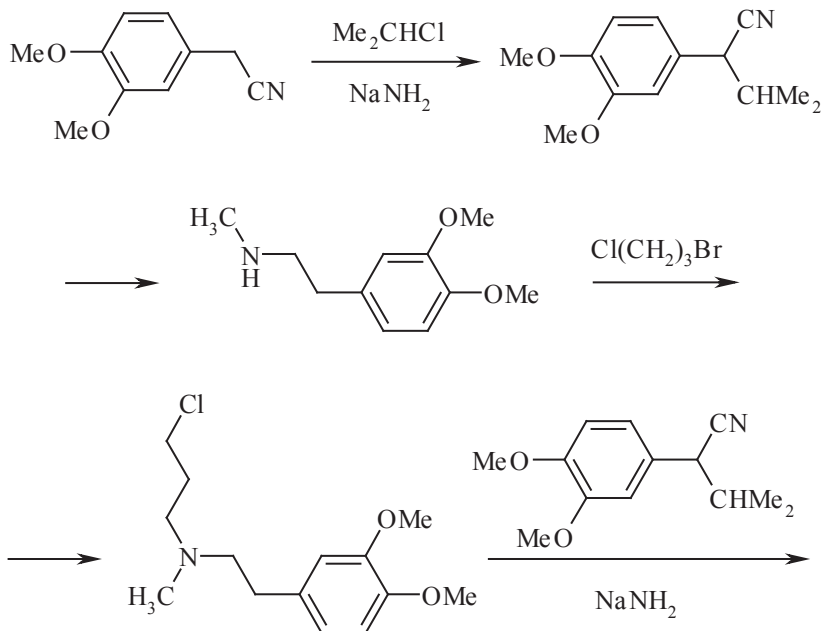
Хлорамфеникол ингибирует синтез протеинов в бактериях и (в меньшей мере) в эукариотных клетках. Он хорошо диффундирует в бактериальную клетку, где обратимо связывается с 50-*S*-рибосомальной субъединицей. Это предотвращает присоединение аминокислотного окончания тРНК к связывающим участкам 50-*S*-рибосомы. Связывание аминокислотной тРНК с 30-*S*-субъединицей при этом не нарушается. Клетки млекопитающих, содержащие 80-*S*-рибосомы, хлорамфениколом не затрагиваются. Однако этот антибиотик ингибирует синтез митохондриальных протеинов в клетках млекопитающих (возможно, по причине сходства митохондриальных и бактериальных рибосом).

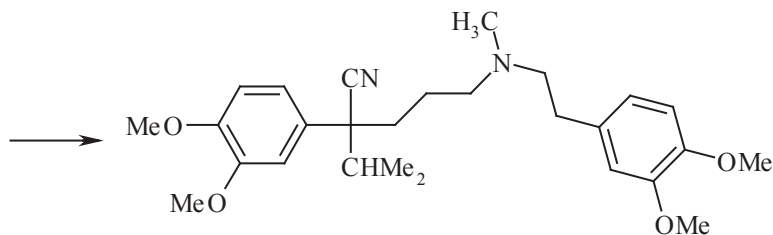
Хлорамфеникол в форме таблеток и капсул, а также мазь с хлорамфениколом (в комбинации с метилурацилом, тримекаином и сульфадиметоксином) входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, утвержденный Правительством РФ.

### 1.2.3. Другие производные аминокалкилбензолов

**Верапамил** – блокатор кальциевых каналов, нарушающий проникновение ионов кальция из внеклеточного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов; вызывает расширение кровеносных сосудов, увеличивает коронарный кровоток, снижает потребность сердца в кислороде. Обладает антиаритмической, антиангинальной и гипотензивной активностью.

$\alpha$ -Изопропил-3,4-диметоксифенилацетонитрил получают С-алкилированием 3,4-диметоксифенилацетонитрила изопропилхлоридом в присутствии сильных оснований (например, амида натрия), способных отрывать протон от соединений, имеющих активное метиленовое звено, с образованием карбаниона. N-метил-N- $\gamma$ -хлорпропил-гомовератриламмин получают алкилированием N-метилгомовератриламина 1-хлор-3-бромпропаном. На заключительной стадии проводят алкилирование одного интермедиата другим в присутствии амида натрия.

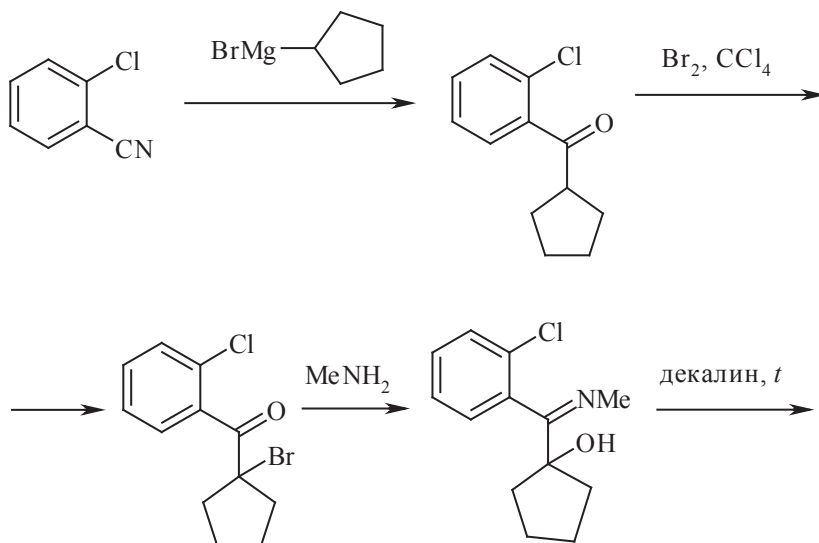


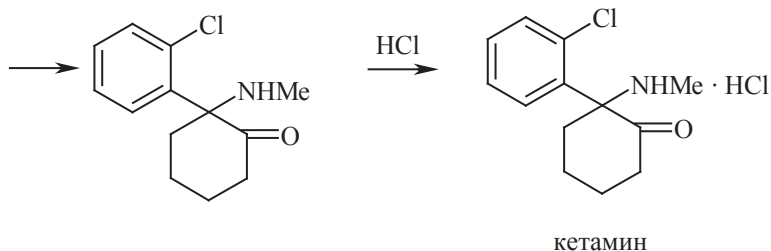


верапамил

**Кетамин** – биологически активное вещество для наркоза быстрого и короткого действия с сильным анальгетическим эффектом; применяется как отдельно, так и в комбинации с другими лекарственными средствами (нейролептиками и анальгетиками).

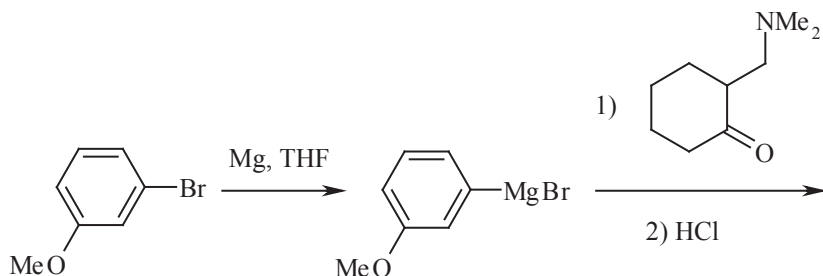
Реакцией 2-хлорбензонитрила с циклопентилмагнийбромидом получают 2-хлорфенил-циклопентилкетон, который бромруют по метиновой группе, активированной карбонилем. Далее получают основание Шиффа с метиламином и проводят перегруппировку при кипячении в декалине.

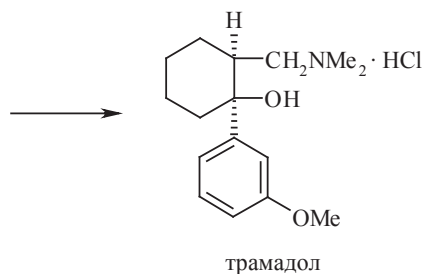




**Трамадол** – анальгетик, взаимодействующий с опиоидными рецепторами и влияющий на моноаминергическую систему, принимающую участие в проведении болевых стимулов. По эффективности близок к анальгетикам опиоидной структуры. Применяют его при острых и хронических болях, в послеоперационном периоде, при травматических состояниях, при онкологических заболеваниях.

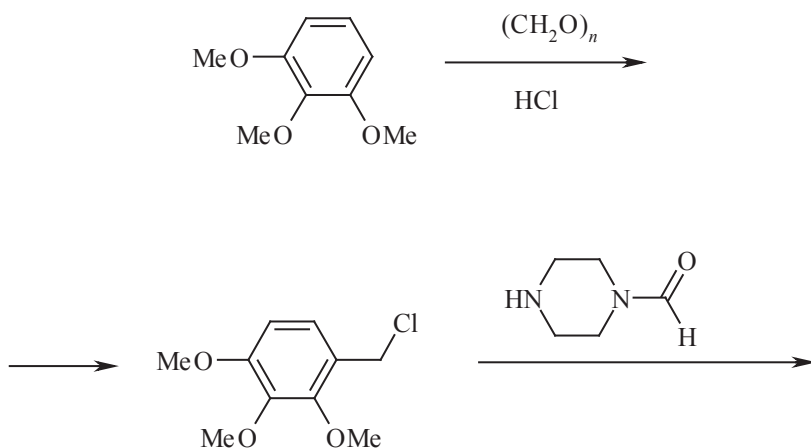
Синтез трамадола основан на реакции магний-органического соединения, полученного из *m*-броманизола и металлического магния в тетрагидрофуране, и 2-диметиламинометилциклогексанона. Следует отметить, что данное лекарственное средство представляет собой *транс*-изомер, т. е. наибольшие по объему группировки – метоксифенильная и диметиламинометиленовая – находятся в *транс*-конфигурации.



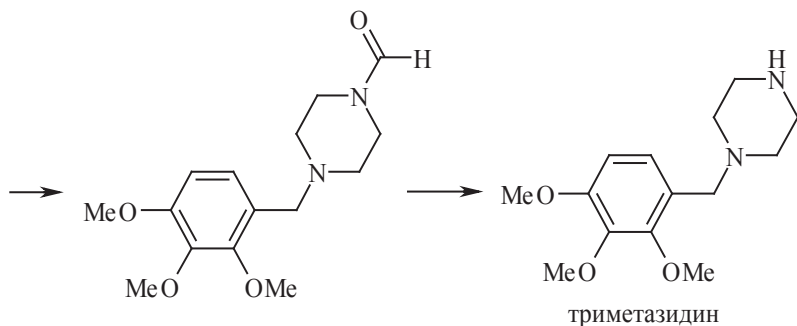


**Триметазидин** – эффективное антиангинальное лекарственное средство; используется при лечении ишемической болезни сердца и является основой препарата Предуктал.

Синтезируют триметазидин хлорметилированием 1,2,3-триметоксибензола, реакцией полученного хлорпроизводного с 1-формилпиперазином и, далее, гидролизом N-формильной группы, приводящим к триметазидину, который используется в виде дигидрохлорида.

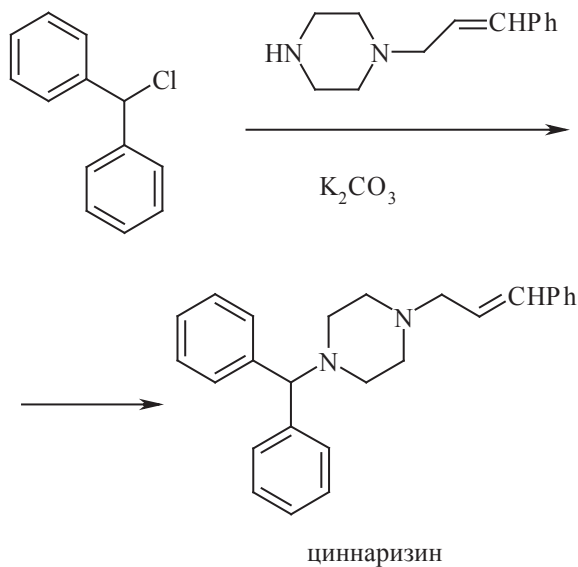






**Циннаризин** – кальций-блокатор, оказывающий положительное влияние на мозговое кровообращение, улучшающий микроциркуляцию, повышающий устойчивость тканей к гипоксии. Применяется при нарушении мозгового и периферического кровообращения, мигрени, для уменьшения спазмов периферических сосудов.

Получают циннаризин взаимодействием бензгидрилхлорида с N-циннамилпиперазином.

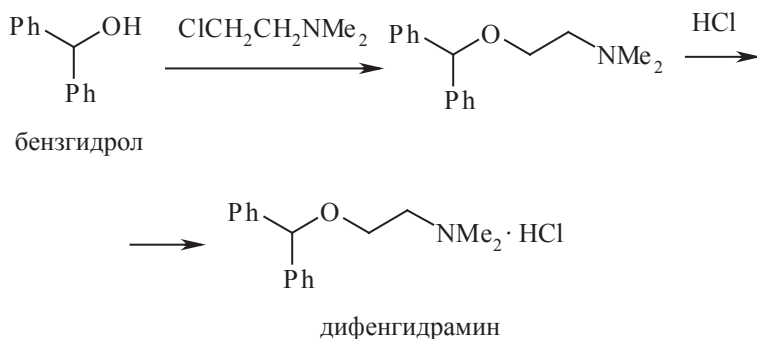


Лекарственные препараты, представляющие собой комбинацию пирacetama и циннаризина (на рынке они присутствуют под торговыми названиями Омарон, Фезам, Пирацезин), широко используются для улучшения мозгового кровообращения и мозгового метаболизма.

### 1.3. Производные бензгидрола и бензилового спирта

**Дифенгидрамин** – H<sub>1</sub>-гистаминоблокатор первого поколения. Оказывает седативное и, соответственно, снотворное действие. Применяется при различных аллергических заболеваниях (крапивнице, сенной лихорадке, аллергических конъюнктивитах и др.) под названием Димедрол.

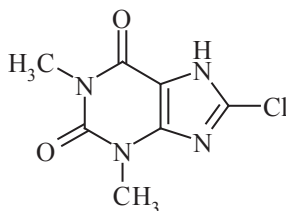
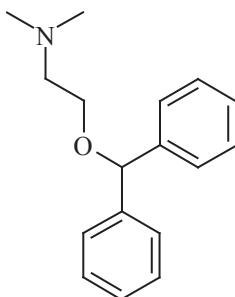
Синтез дифенгидрамина заключается в алкилировании бензгидрола диметиламиноэтилхлоридом.



Из-за седативного и снотворного действия Димедрол нельзя принимать во время работы водителям транспорта и другим лицам, профессия которых требует быстрой психической и двигательной реакции. При передозировке возможны отек конечностей и летальный исход.

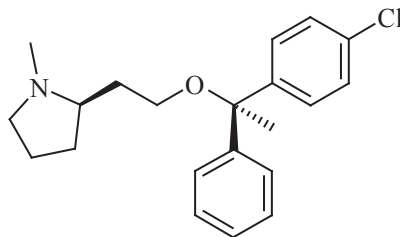
Иногда Димедрол применяют в виде крема или мазей (3–10 %), изготавливаемых в аптеке, для нанесения на кожу при зудящих дерматозах.

Применяют Димедрол также при хорее, морской и воздушной болезни, рвоте беременных, синдроме Меньера. Терапевтический эффект препарата при этих заболеваниях может объясняться его седативным и центральным холинолитическим действием. По противорвотной активности более эффективной является комплексная соль дифенгидрамина с хлортеофиллином (дименгидринат).



дименгидринат

**Клемастин** – 2-[2-[1-(4-хлорфенил-1-фенилэтокси)этил]-1-метил-пирролидин –  $H_1$ -гистаминоблокатор, известный под названием Тавегил. Оказывает противоаллергическое действие, снижает проницаемость сосудов, вызывает седативный и *m*-холиноблокирующий эффект, не обладает снотворной активностью. Предупреждает развитие вазодилатации и сокращение гладких мышц, индуцируемые гистамином. Уменьшает проницаемость капилляров, тормозит экссудацию и формирование отека, ослабляет зуд, проявляет местноанестезирующую активность.



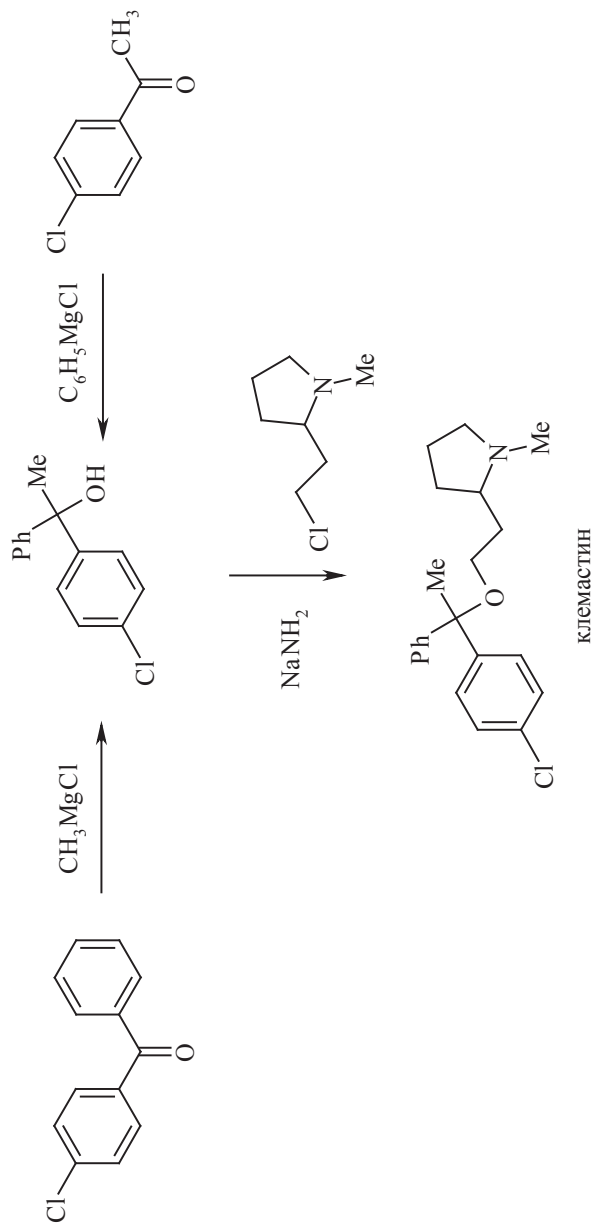
клемастин

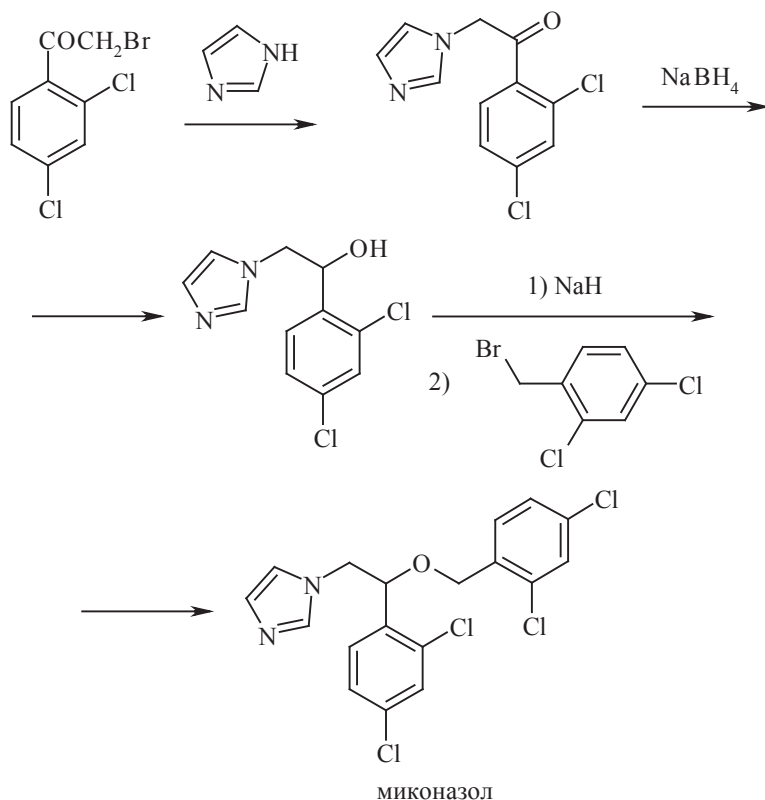
Синтезируют клемастин взаимодействием 1-(4-хлорфенил)-1-фенилэтанола с 2-(2-хлорэтил)-1-метилпирролидином, используя в качестве основания амид натрия. Исходный 1-(4-хлорфенил)-1-фенилэтанол получают либо взаимодействием 4-хлорбензофенона с метилмагнийбромидом, либо взаимодействием 4-хлорацетофенона с фенилмагнийбромидом (см. с. 48).

Применяют клемастин (Тавегил) при симптомах аллергии, ринитах, отеке Квинке, анафилактическом шоке, сывороточной болезни, сенной лихорадке, аллергических дерматитах и дерматозах, хронической экземе.

**Миконазол** – противогрибковое лекарственное средство, действие которого связано с ингибированием биосинтеза эргостерина, триглицеридов и фосфолипидов, без которых не может осуществляться синтез клеточной мембраны грибов.

Алкилирование имидазола 2,4-дихлор- $\omega$ -бромацетофеноном с последующим восстановлением карбонила до спирта боргидридом натрия приводит к (имидазолил-1)метил-2,4-дихлорфенилкарбинолу, который подвергают О-алкилированию 2,4-дихлорбензилбромидом в присутствии гидрида натрия с образованием миконазола.



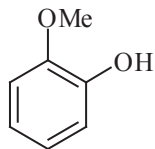


Применяется миконазол для лечения и профилактики микозов желудочно-кишечного тракта, местно – при заболеваниях кожи и ногтей.

## 1.4. Производные фенола

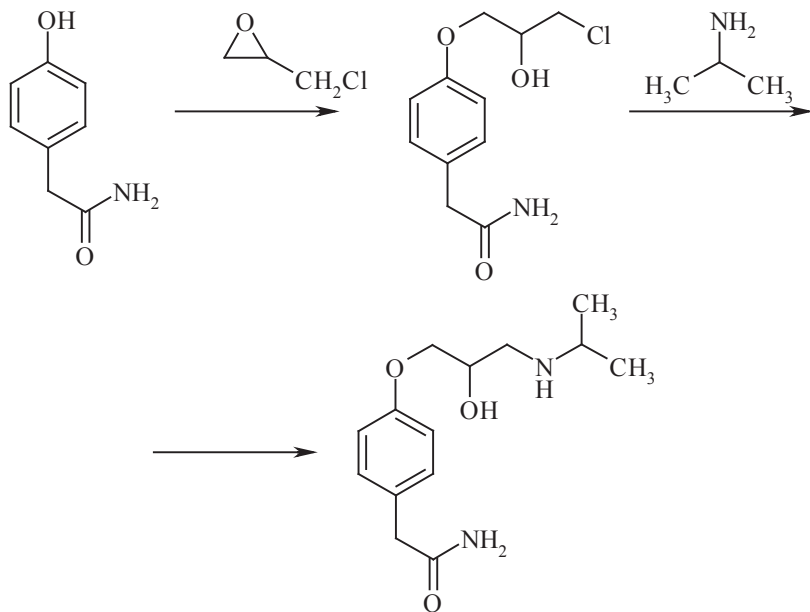
### 1.4.1. Простые эфиры фенолов

**Гваякол** служит искусственным ароматизатором пищевых продуктов, имитирует запах бекона. В стоматологии входит в состав некоторых препаратов для антисептической обработки корневых каналов.



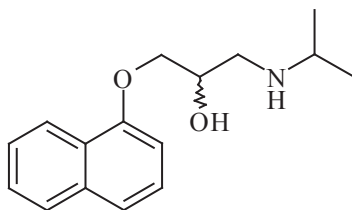
гваякол

**Атенолол** – избирательный кардиоселективный  $\beta$ -адрено-блокатор, применяющийся при стенокардии, нарушении сердечного ритма, гипертонии. На первой стадии его синтеза проводится алкилирование производного фенола эпихлоргидрином, далее реализуется алкилирование промежуточного хлоргидрина. Взаимодействие изопропиламина с хлоргидринами – характерная реакция для соединений этого типа, идея синтеза которых заключается в получении веществ, по структуре отличных от  $\beta$ -фенилэтиламина, но сохраняющих некоторые особенности, присущие системам, обладающим тропностью к адренорецепторам.



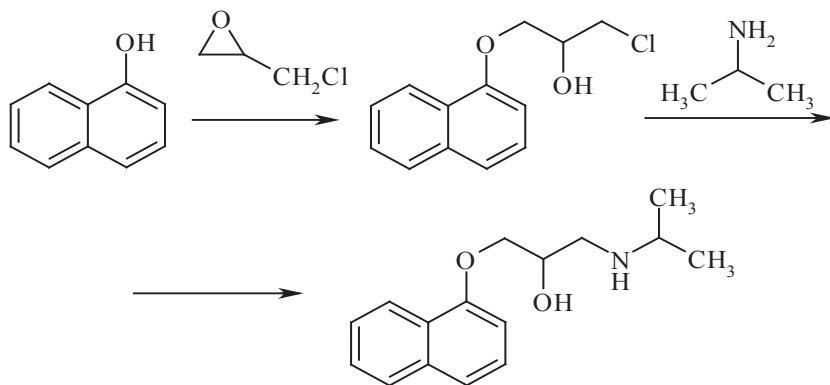
атенолол

**Пропранолол** – неселективный  $\beta$ -адреноблокатор, блокирующий  $\beta$ -адренорецепторы. Составляет основу препарата Анаприлин.



пропранолол

Биологически активное вещество пропранолол – 1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанол – получают из 1-нафтола и эпихлоргидрина. Образовавшийся 1-хлор-3-(1-нафтокси)-2-пропанол обрабатывают изопропиламином.



пропранолол

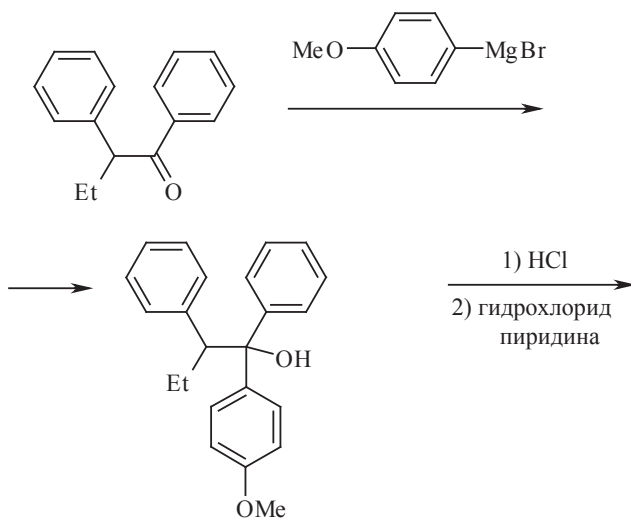
Ослабляя влияние симпатической импульсации на  $\beta$ -адренорецепторы в сердце, пропранолол уменьшает силу и частоту сердечных сокращений, блокирует положительный хроно- и инотропный эффект катехоламинов, уменьшает сократительную способность миокарда и величину сердечного выброса, урежает сердечные сокращения, потенцирует действие тиреостатических средств, при этом потребность миокарда в кислороде снижается. Артериальное давление под влиянием пропранолола понижается. Тонус бронхов

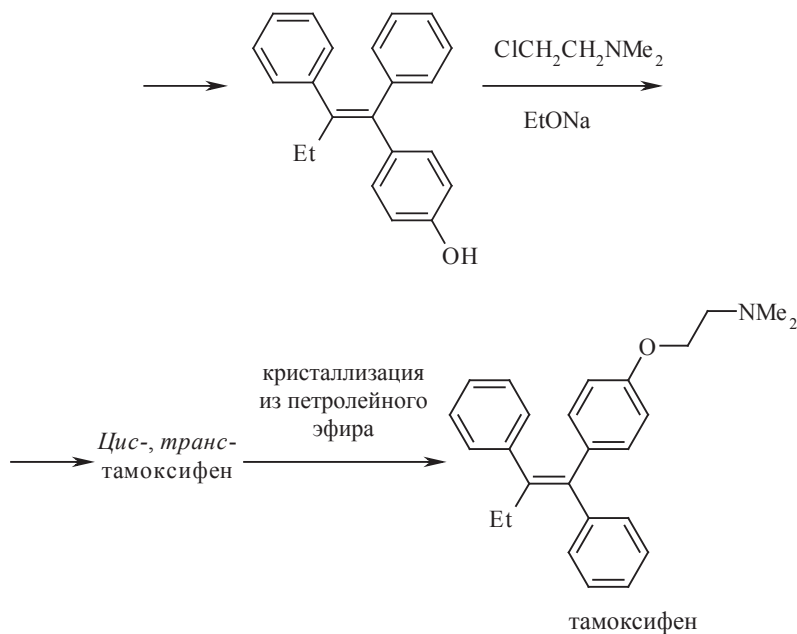


в связи с блокадой  $\beta$ -2-адренорецепторов повышается. При синусовой тахикардии обычно наблюдается нормализация ритма, в том числе в случае резистентности к сердечным гликозидам. Препарат способствует переходу тахикардитической формы мерцательной аритмии в брадикардитическую и исчезновению перебоев и сердцебиений. Кроме того, пропранолол усиливает спонтанные и вызванные утеротоническими средствами сокращения матки, уменьшает кровотечение при родах и в послеоперационном периоде, снижает внутриглазное давление и уменьшает секрецию водянистой влаги.

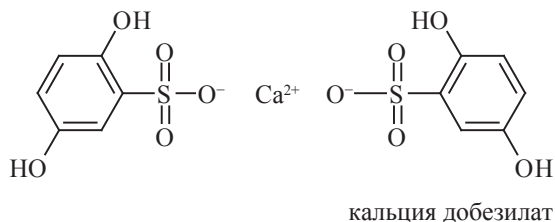
**Тамоксифен** – синтетическое антиэстрогенное лекарственное средство нестероидной структуры; используется для лечения рака молочной железы.

Синтез тамоксифена на основе  $\omega$ -фенил- $\omega$ -этил-ацетофенона включает реакцию с арилмагнибромидом, деметоксилирование полученного 1-гидрокси-1-*n*-метоксифенил-2-этил-этана с последующим О-алкилированием натриевой соли фенольного производного  $\beta$ -диметиламиноэтилхлоридом. При этом образуется смесь изомеров, которую разделяют кристаллизацией и получают чистый *транс*-изомер – тамоксифен, использующийся в медицинской практике как соль лимонной кислоты – цитрат.





**Кальция добезилат**, имеющий в своей структуре свободные фенольные группы, оказывает антиагрегационное и ангиопротективное действие, нормализует нарушенную проницаемость артериол и капилляров, увеличивает их резистентность, повышает эластичность эритроцитов, улучшает микроциркуляцию и дренажную функцию лимфатических сосудов, умеренно снижает агрегацию тромбоцитов и вязкость крови.



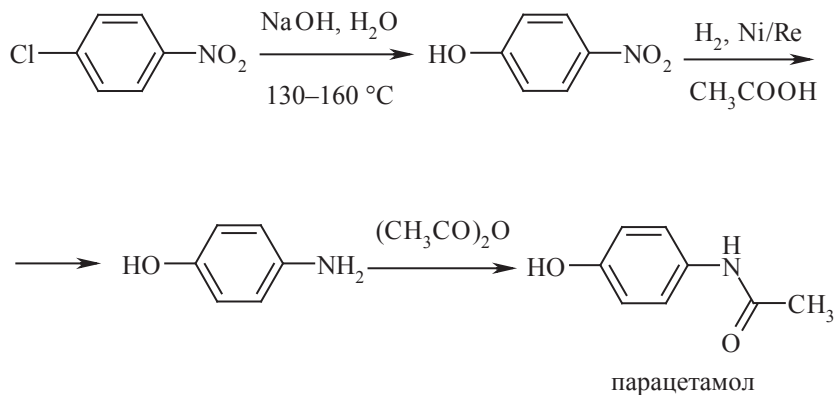
Применяется при таких заболеваниях, как диабетическая микроангиопатия и ретинопатия, трофические язвы, окклюзион-

ные нарушения гемодинамики артериовенозного происхождения, посттромботический синдром, атеросклероз сосудов нижних конечностей, варикозное расширение и флебит поверхностных вен, геморрой, периферические застойные отеки, расстройства микроциркуляции, стероидный васкулит, бронхиальная астма (гормонозависимая).

### 1.4.2. Производные *p*-аминофенола и *o*-аминофенола

**Парацетамол** широко применяется в качестве анальгетика и жаропонижающего средства. Используется для анальгезии при головной боли (от слабой до умеренной), миалгии, артралгии, хронических болях при онкологических заболеваниях, послеоперационных болях. Входит в список лекарственных средств ВОЗ, а также в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, утвержденный Правительством РФ.

Синтезируют парацетамол из нитрофенола. *p*-Нитрофенол получают щелочным гидролизом *p*-нитрохлорбензола. Восстановление ведут водородом на никеле Ренея в уксусной кислоте, на заключительной стадии осуществляют ацетилирование.

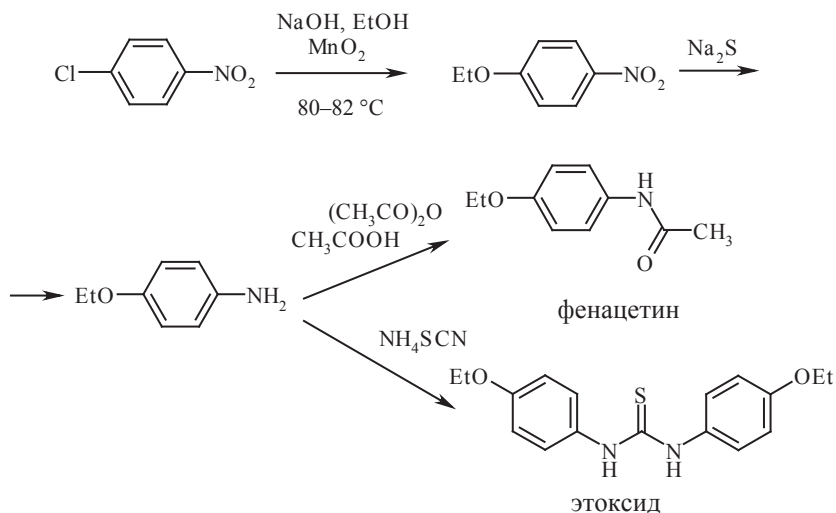


**Фенацетин** (N-(4-этоксифенил)ацетамид) – анальгетик и антипиретик из группы анилидов. В прошлом широко применялся в медицинской практике, однако в связи с серьезными

побочными эффектами, связанными с развитием нефропатии, во многих странах, в том числе и в России, из обращения изъят.

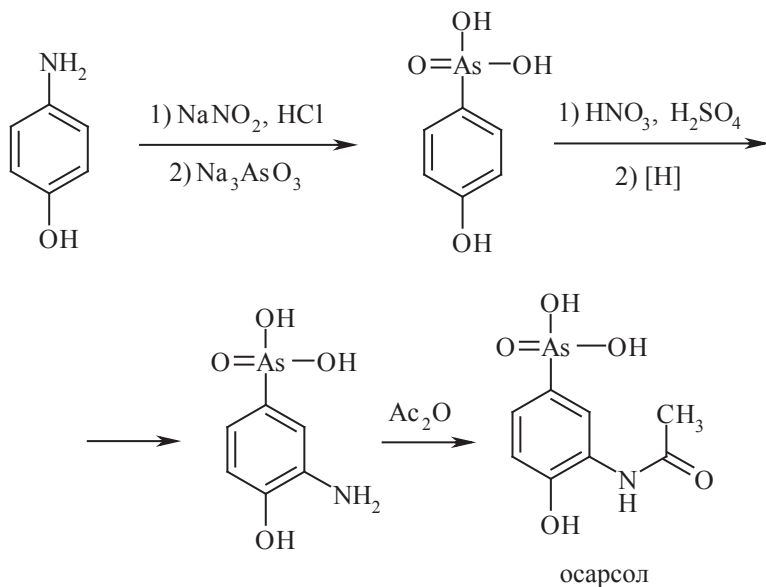
**Этоксид** оказывает лечебное действие при туберкулезе и лепре. При туберкулезе это лекарственное средство применяют в комбинации с изониазидом, фтивазидом, стрептомицином.

Получают этоксид действием роданистого аммония на 4-этоксисанилин.



**Осарсол** – мышьякосодержащее лекарственное средство (3-ацетиламино-4-гидроксибензолмышьяковая кислота), оказывающее антисифилитическое действие.

Синтезируют осарсол следующим образом: *n*-аминофенол переводят в соль диазония, при обработке которой солью мышьяковистой кислоты образуется фенолмышьяковая кислота. Это соединение нитруют в *орто*-положение к гидроксильной группе нитрующей смесью и восстанавливают нитрогруппу до аминогруппы. Полученное производное *o*-аминофенола ацилируют уксусным ангидридом с образованием осарсола.



Кроме антисифилитического действия осарсол оказывает также трихомонацидный и амебоцидный эффект.

### 1.4.3. Производные салициловой кислоты

**Салициловая кислота** относится к противовоспалительным средствам, она очищает поры и удаляет омертвевшие клетки кожи (является кератолитиком). Данное биологически активное вещество применяют для лечения многих кожных заболеваний, мозолей, бородавок, для устранения перхоти и очищения кожи головы. Но чаще всего салициловую кислоту можно найти в различных косметических продуктах, предназначенных для лечения акне (с тем чтобы в косметике салициловая кислота эффективно работала и отшелушивала, ее рН-фактор должен составлять от 3 до 4). Избавлению от прыщей и черных точек (комедонов) салициловая кислота способствует потому, что она беспрепятственно проникает в сальные железы, растворяя жир. Кроме того, салициловая кислота подходит для проблемной и жирной кожи, поскольку

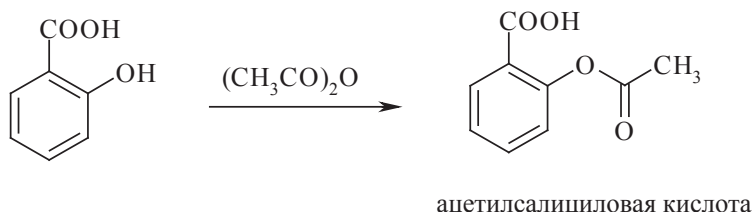
улучшает ее регенерацию; не повышает фоточувствительность кожи; не влияет на нормальную микрофлору кожи и не угнетает иммунную систему; тормозит процесс старения кожи. Косметикой с салициловой кислотой можно пользоваться ежедневно. Существует также нейтрализованная салициловая кислота, показанная даже для чувствительной кожи.

**Ацетилсалициловая кислота** оказывает анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие, а также уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Содержится ацетилсалициловая кислота в цветах растений вида спирея (*spiraea ulmatia*). Это растение было введено в медицинскую практику лечения острого суставного ревматизма в 1874 г. Впервые ацетилсалициловую кислоту синтезировал в 1853 г. Ш. Ф. Жерар. В 1897 г. Ф. Хоффман, работавший в лабораториях компании Байер AG, получил образцы ацетилсалициловой кислоты в форме, возможной для медицинского применения. Он открыл лечебные свойства ацетилсалициловой кислоты, пытаясь найти лекарство для своего отца, страдавшего ревматизмом. Сырьем для синтеза ацетилсалициловой кислоты послужила кора дерева ивы. Компания Байер AG зарегистрировала новое лекарство под торговым названием Аспирин (префикс а- означал, что данное лекарственное вещество получено не из спиреи, а химическим путем). Наряду с Ф. Хоффманом изобретателем Аспирина также называют А. Айхенгрюна.

Полагают, что основным механизмом действия ацетилсалициловой кислоты является необратимое ацетилирование циклооксигеназы, в результате чего нарушается синтез простагландинов, простаглицлинов и тромбксана. Вследствие этого уменьшается пирогенное влияние простагландинов на центры терморегуляции и на нервные окончания, что приводит к понижению их чувствительности к болевым медиаторам. Необратимым нарушением синтеза тромбксана  $A_2$  в тромбоцитах объясняют антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты.

Синтезируют ацетилсалициловую кислоту ацилированием салициловой кислоты ангидридом или хлорангидридом уксусной кислоты.



Применяют ацетилсалициловую кислоту при головных и невралгических болях, при ревматических состояниях, при болевых синдромах различной этиологии, для устранения болевых ощущений при менструациях. Также ее используют при лихорадочных состояниях, для профилактики и лечения тромбозов и эмболий, профилактики и лечения ишемических нарушений и мозгового кровообращения.

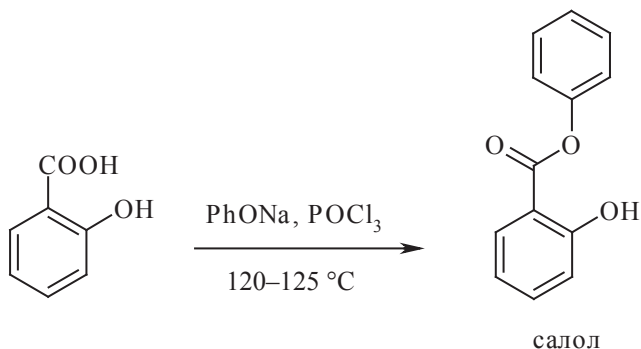
Безопасная суточная доза ацетилсалициловой кислоты составляет 4 г. Передозировка приводит к тяжелым патологиям почек, мозга, легких и печени. Историки медицины считают, что массированное применение Аспирина (по 10–30 г) значительно увеличило смертность во время пандемии гриппа в 1918 г. При применении высоких доз препарата возможны такие побочные эффекты, как профузное потоотделение, шум в ушах и ослабление слуха, ангионевротический отек, кожные и другие аллергические реакции. Так называемое язвенно-геморрагическое (вызывающее появление или обострение язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки) действие свойственно в той или иной степени всем противовоспалительным препаратам, и кортикостероидным, и нестероидным (например, бутадиону, индометацину и др.). Появление язв желудка и желудочных кровотечений при приеме ацетилсалициловой кислоты объясняется не только ее резорбтивным действием (торможением факторов свертывания крови и др.), но и непосредственным раздражающим влиянием на слизистую оболочку желудка,

особенно если препарат принимают в виде неизмельченных таблеток. Это относится также к салицилату натрия. При длительном, без врачебного контроля применении ацетилсалициловой кислоты могут наблюдаться такие побочные явления, как диспепсические расстройства и желудочные кровотечения. Для уменьшения ulcerогенного действия и предупреждения желудочных кровотечений ацетилсалициловую кислоту (и натрия салицилат) следует принимать только после еды, таблетки рекомендуется тщательно измельчать и запивать большим количеством жидкости (лучше молоком). Имеются, однако, сведения, что желудочные кровотечения могут наблюдаться и при приеме ацетилсалициловой кислоты после еды. Натрия гидрокарбонат (сода двууглекислая) убыстряет выведение салицилатов из организма, но тем не менее для уменьшения раздражающего действия ацетилсалициловой кислоты на желудок прибегают к приему после нее минеральных щелочных вод или раствора натрия гидрокарбоната. За рубежом препараты на основе ацетилсалициловой кислоты выпускаются в кишечнорастворимой (кислотоустойчивой) оболочке во избежание прямого контакта активного вещества со стенкой желудка.

Холинмагнийсалицилат представляет собой смесь салицилата холина и салицилата магния с тем же действием, что и у ацетилсалициловой кислоты, однако он лучше переносится больными, у которых возникают желудочно-кишечные проблемы при приеме последней.

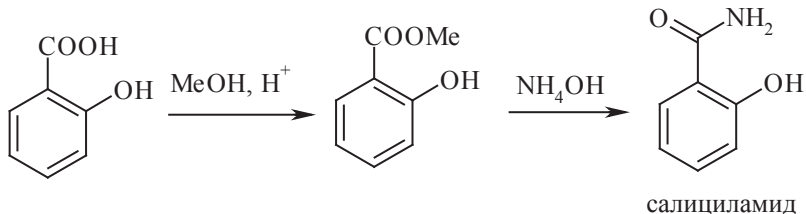
**Салол** – фениловый эфир салициловой кислоты, его синтезируют этерификацией карбоксильной группы. Это превращение можно провести путем нагревания салициловой кислоты с фенолом или его натриевой солью и хлорокисью фосфора при 120–125 °С. Еще один способ синтеза салолы основан на нагревании салициловой кислоты до 230 °С; при этом происходит частичное отщепление угольного ангидрида, и получающийся фенол конденсируется с остающейся салициловой кислотой с выделением воды. Можно также сначала из салициловой кислоты и пятиокиси фосфора приготовить салицилметафосфорную кислоту, которая при нагревании с фенолом до 140–150 °С переходит в салол.





В салоле проявляются, главным образом, бактерицидные свойства салициловой кислоты, поэтому раньше он применялся как средство для дезинфекции кишечника и мочевого пузыря.

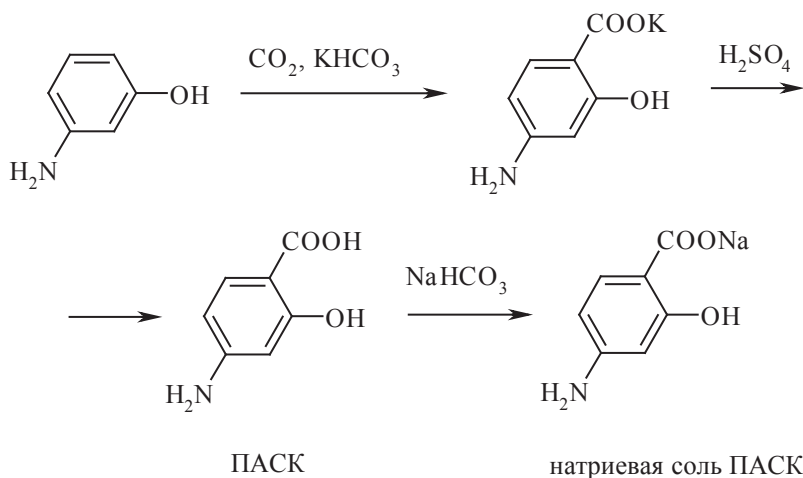
**Салициламид** – анальгетик и антипиретик из группы производных салициловой кислоты. Получают его действием водного аммиака на метиловый эфир салициловой кислоты.



Медицинское применение салициламида аналогично применению ацетилсалициловой кислоты, т. е. используется он в основном в качестве болеутоляющего и жаропонижающего средства. По сравнению с ацетилсалициловой кислотой салициламид более стоек: ацетилсалициловая кислота в организме легко подвергается гидролизу с освобождением салициловой кислоты, салициламид же трудно подвергается гидролизу и в значительных количествах выводится из организма в неизменном виде. В ряде случаев салициламид лучше переносится, чем другие салицилаты, и реже вызывает диспепсические явления.

***para*-Аминосалициловая кислота (ПАСК)** в форме натриевой соли – туберкулостатическое средство. ПАСК конкурирует с *para*-аминобензойной кислотой и ингибирует синтез фолата в микобактериях туберкулеза. Хорошо абсорбируется после приема внутрь. При внутривенном введении почти мгновенно проникает в органы и ткани, создавая в них высокие концентрации. Метаболизируется преимущественно в печени через 30–60 мин после введения путем ацетилирования и соединения с глицином.

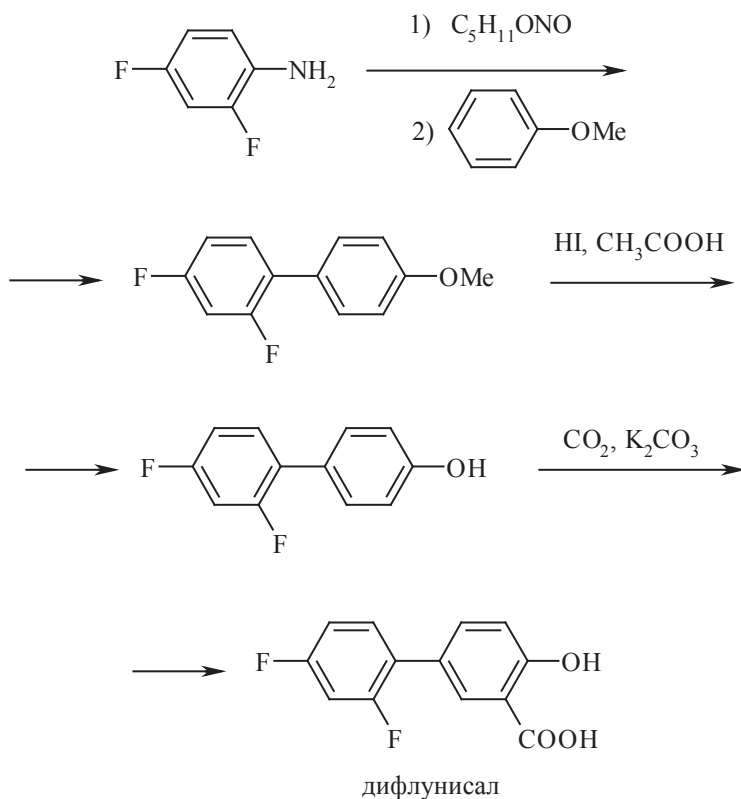
Синтез ПАСК осуществляют карбоксилированием *m*-аминофенола с последующей нейтрализацией и получением натриевой соли.



**Дифлунисал** (2'4'-дифтор-4-гидрокси-3-бифенилдикарбоновая кислота) оказывает анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие, его применяют для длительного и кратковременного облегчения слабых и умеренных болей при остеоартритах и ревматоидных артритах.

Синтезируют дифлунисал исходя из диазониевой соли, получаемой из 2,4-дифторанилина и *изо*-амилнитрита, и анизол в присутствии солей одновалентной меди. Образующийся при этом 4-(2,4-дифторфенил)анизол деметилируют йодистым водородом

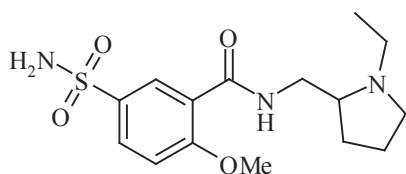
в 4-(2,4-дифторфенил)фенол. Последний вводят во взаимодействие с двуокисью углерода в присутствии основания по методу Кольбе с получением дифлунисала.



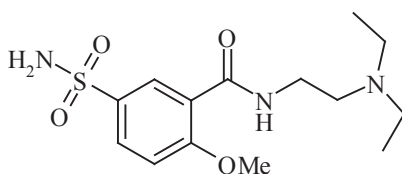
**Сульпирид** – атипичный нейролептик с регулирующим влиянием на ЦНС. Умеренное антипсихотическое действие сочетается у сульпирида со слабым антидепрессивным и даже психостимулирующим эффектом. По химической структуре сульпирид является замещенным бензамидом. К этой же группе относятся тиаприд и некоторые другие психотропные БАВ. По строению и некоторым фармакологическим свойствам сульпирид близок также к метоклопрамиду. Все эти биологически активные вещества

в той или иной степени блокируют дофаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы. С блокадой данных рецепторов связано и антипсихотическое действие сульпирида, и его противорвотное действие (как и у других нейролептиков).

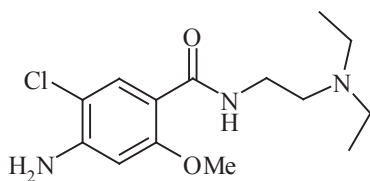
**Диметпрамид** – 5-нитро-4-диметиламино-2-метокси-N-(2-диэтиламино-этил)-бензамида гидрохлорид – оказывает противорвотное действие и применяется для предупреждения и купирования тошноты и рвоты в послеоперационном периоде, при лучевом лечении и химиотерапии онкологических больных и др.



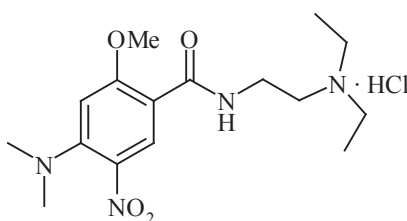
сульпирид



тиаприд



метоклопрамид

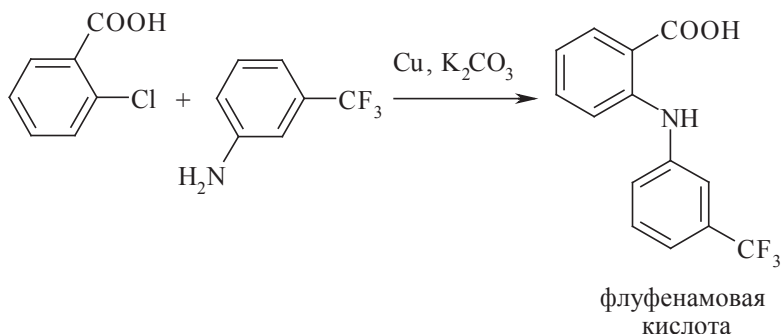


диметпрамид

## 1.5. Производные анилина

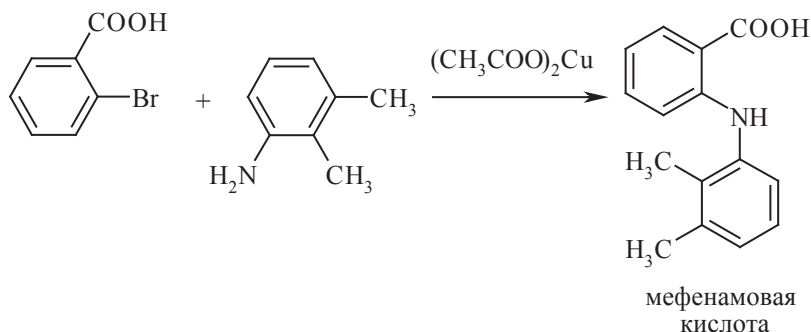
### 1.5.1. Производные антраниловой кислоты

**Флуфенамовая кислота** – N-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-*m*-толил)антраниловая кислота – получается при взаимодействии 2-хлорбензойной кислоты с 3-трифторметиланилином в присутствии поташа и медных опилок.



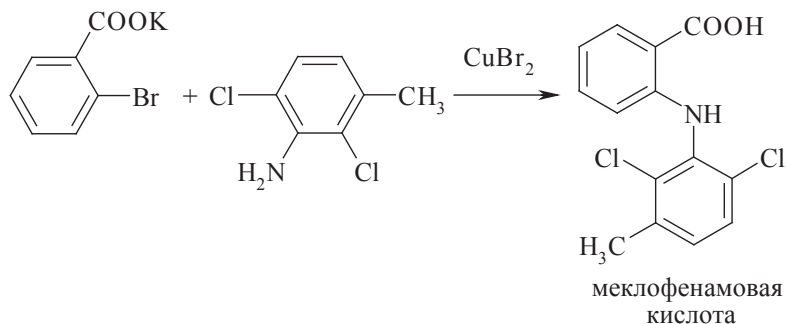
Применяют флуфенамовую кислоту при умеренных болях и при дисменорее, но не более одной недели вследствие возможной нефротоксичности, желудочно-кишечной токсичности и риска развития анемии. Часто флуфенамовую кислоту назначают совместно с антикоагулянтом варфарином, действие которого она усиливает.

**Мефенамовая кислота** – N-(2,3-ксилил)антралиновая кислота – синтезируется аналогичным способом – путем взаимодействия калиевой соли 2-бромбензойной кислоты с 2,3-диметиланилином в присутствии ацетата двухвалентной меди. Применяют по тем же показаниям, что и флуфенамовую кислоту.



**Меклофенамовая кислота** – N-(2,6-дихлор-*m*-толил)антралиновая кислота – синтезируется аналогично флуфенамовой кислоте: при взаимодействии калиевой соли 2-бромбензойной

кислоты с 2,6-дихлор-3-метиланилином в присутствии двубромистой меди в среде N-метилморфолина и диглима. Применяют по тем же показаниям, что и флуфенамовую кислоту.

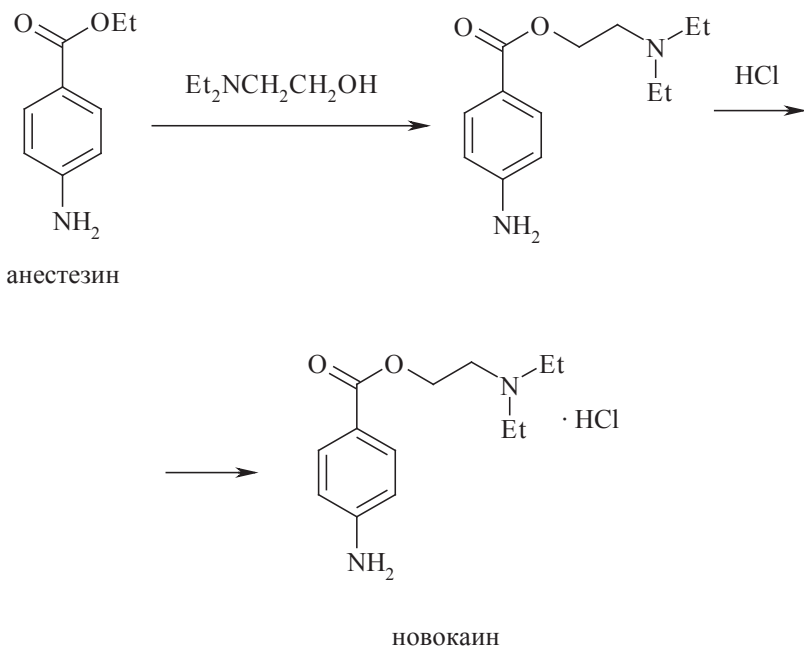


Иногда лечение антраниламатами (флуфенамовой кислотой и ее аналогами) приходится отменять из-за возникновения побочных реакций, таких как понос, тошнота, рвота, кожные сыпи.

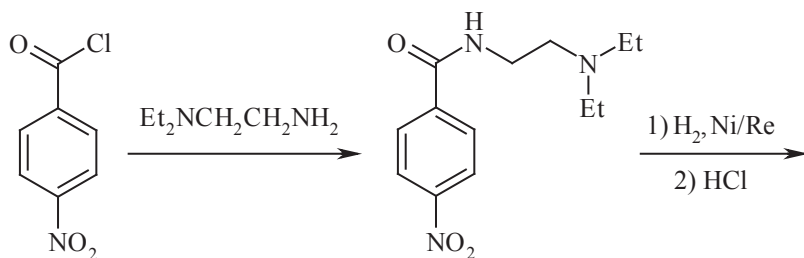
### 1.5.2. Производные *n*-аминобензойной кислоты

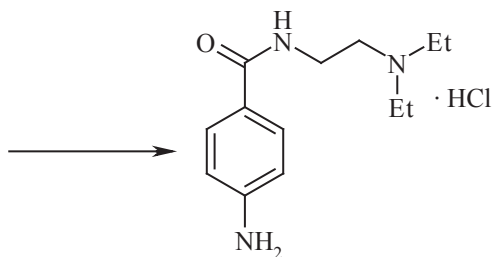
**Бензокаин** (анестезин, этиловый эфир *n*-аминобензойной кислоты) – анестезирующее средство. Применяется внутрь (при гастралгии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки) и местно (при остром воспалении среднего уха, боли в области наружного слухового прохода, крапивнице, сопровождающихся зудом заболеваний кожи, геморрое). Используется при выполнении диагностических манипуляций на слизистых оболочках (гастроскопия, ректоскопия, отоскопия, уретроскопия, гинекологические процедуры) и в стоматологии для поверхностной анестезии. Добавляется в смазку для пролонгирующих презервативов.

**Новокаин** (прокаин, гидрохлорид  $\beta$ -диэтиламиноэтилового эфира *n*-аминобензойной кислоты) – местноанестезирующее средство, которое применяется для инфильтрационной и спинно-мозговой анестезии. Получают новокаин реакцией переэтерификации – взаимодействием анестезина и  $\beta$ -диметиламиноэтанола.



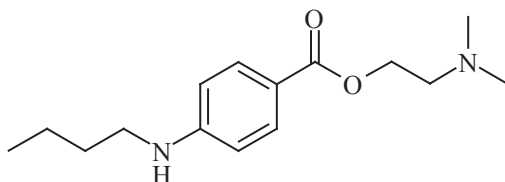
**Новокаионамид** применяют при нарушениях сердечного ритма. Синтез осуществляют ацилированием N,N-диэтилендиамина *p*-нитробензоилхлоридом с последующим восстановлением нитрогруппы.





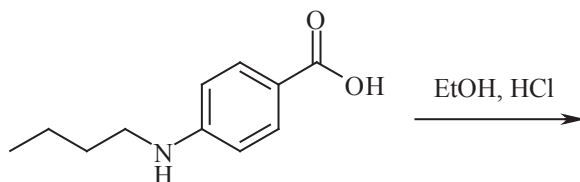
новокаинамид

**Тетракаин** – высокоэффективный местный анестетик, широко применяемый в офтальмологической, стоматологической, оториноларингологической, урологической, гинекологической практике и при эндоскопии. Входит в список лекарственных средств ВОЗ.

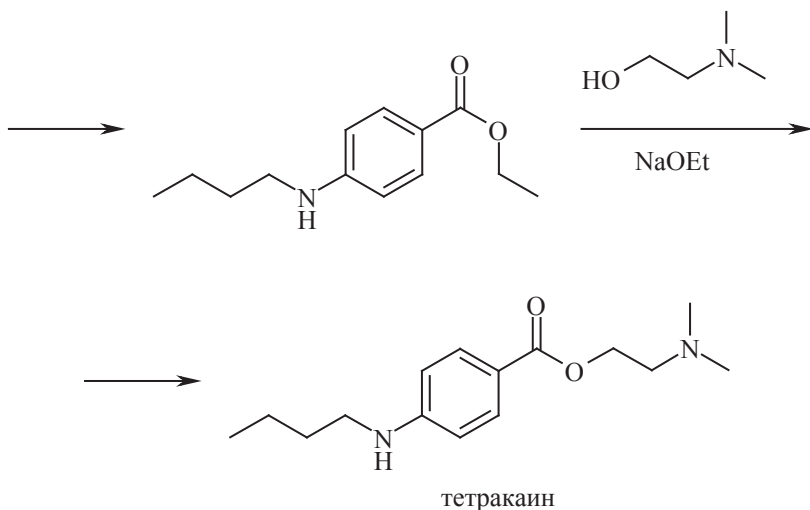


тетракаин

Синтезируют тетракаин из 4-бутиламинобензойной кислоты. Сначала проводится реакция этерификации в кислой среде под действием этанола. Затем в условиях щелочного катализа небольшими количествами этилата натрия осуществляется перезэтерификация этилового эфира 4-бутиламинобензойной кислоты при кипячении с избытком 2-диметиламиноэтанола.

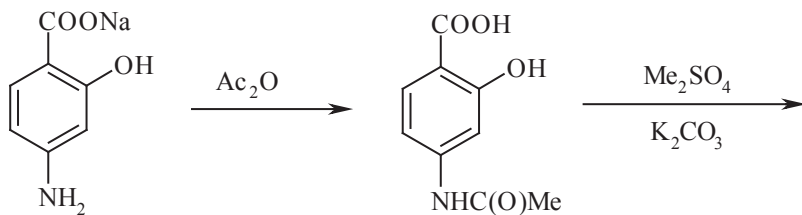


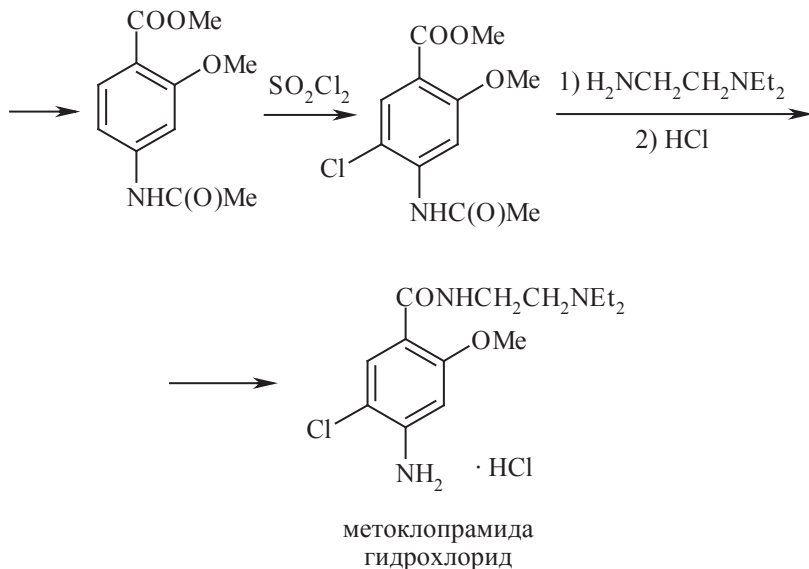




**Метоклопрамид** (метоклопрамида гидрохлорид) – лекарственное средство, оказывающее противорвотное действие. Эффективен также при лечении мигрени. По химической структуре близок к сульпириду и диметпрамиду.

Синтезируют метоклопрамид из натриевой соли *n*-аминосалициловой кислоты. Осуществляют N-ацилирование, O-алкилирование под воздействием диметилсульфата (по фенольной и карбоксильной группам), хлорирование сульфурилхлоридом, амидирование взаимодействием с N,N-диэтилэтилендиамином и превращение в гидрохлорид.





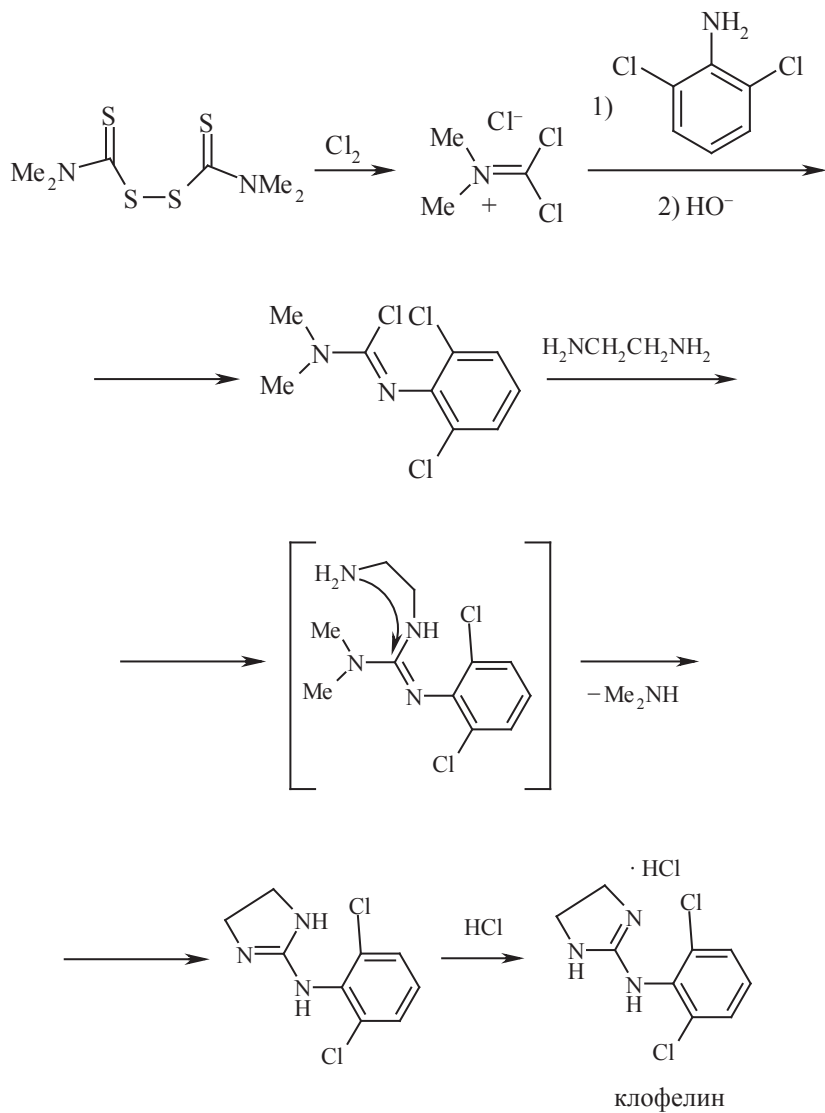
Назначают метоклопрамид при атонии и гипотонии желудка и двенадцатиперстной кишки, дискинезии желчевыводящих путей, метеоризме, обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в составе комплексной терапии), при подготовке к диагностическим исследованиям желудочно-кишечного тракта.

### 1.5.3. Другие производные анилина

**Клофелин** – стимулятор  $\alpha_2$ -адренорецепторов, применяемый в очень малых дозах; оказывает мощное и длительное гипотензивное действие.

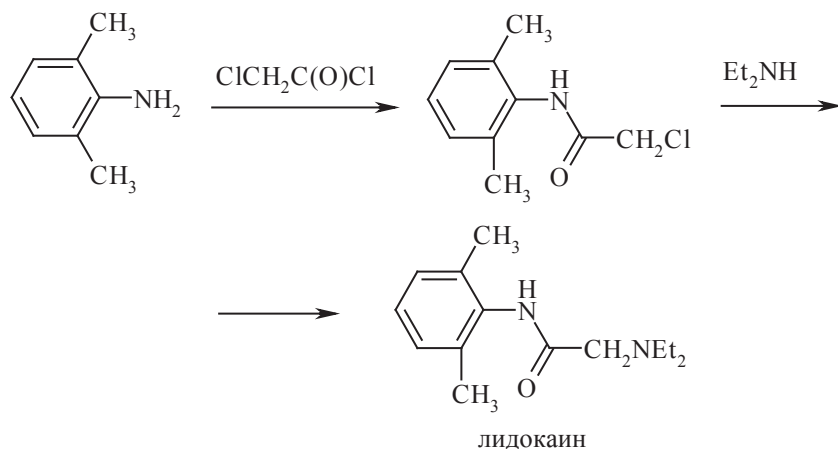
Синтез клофелина основан на получении N,N-диметил-N-дихлорметилениммоний хлорида – соединения, высокоактивного по отношению к нуклеофильным реагентам. Благодаря своей значительной активности этот иммоний-хлорид легко вступает в реакцию с малоосновным и стерически затрудненным амином – 2,6-дихлоранилином. Образующийся при этом хлорформамидин реагирует с этилендиамином с замыканием имидазольного цикла

и образованием клофелина. Последняя стадия – процесс переаминирования (трансаминирования), характерный для енаминов и амидинов.



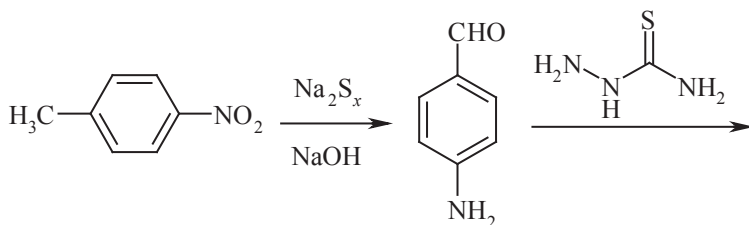
**Лидокаин** – лекарственное средство, эффективное при всех видах анестезии – поверхностной, инфильтрационной, проводниковой и др. Для уменьшения токсичности и увеличения продолжительности действия применяют вместе с адреналином. Используют при хирургических операциях, в стоматологии, урологии, офтальмологии, при бронхоскопии, в качестве антиаритмического средства.

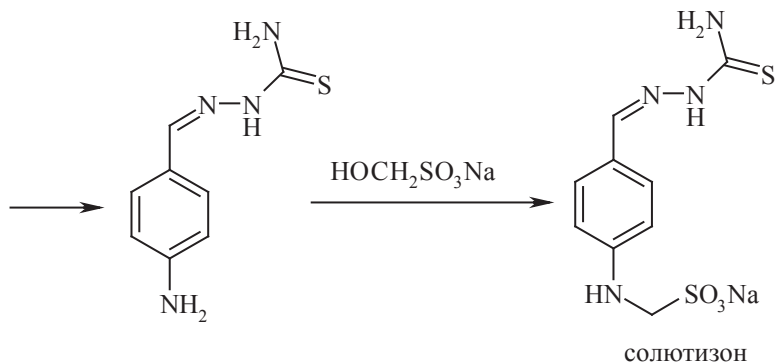
Синтезируют лидокаин ацилированием 2,6-ксилидина хлор-ацетилхлоридом с последующим взаимодействием с диэтиламин-ом, применяют в виде гидрата гидрохлорида.



**Солютизон** проявляет бактериостатическую активность в отношении микобактерий туберкулеза, в том числе штаммов, устойчивых к основным противотуберкулезным препаратам.

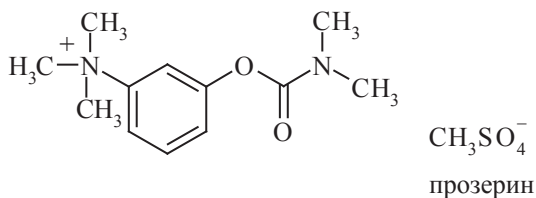
Синтезируют солютизон из *p*-аминобензальдегида и тиосемикарбазида, на заключительной стадии осуществляют алкилирование аминогруппы.





Ингаляции солютизона в виде аэрозоля проводят и интратрахеально, и интрагортанно, и интрабронхиально.

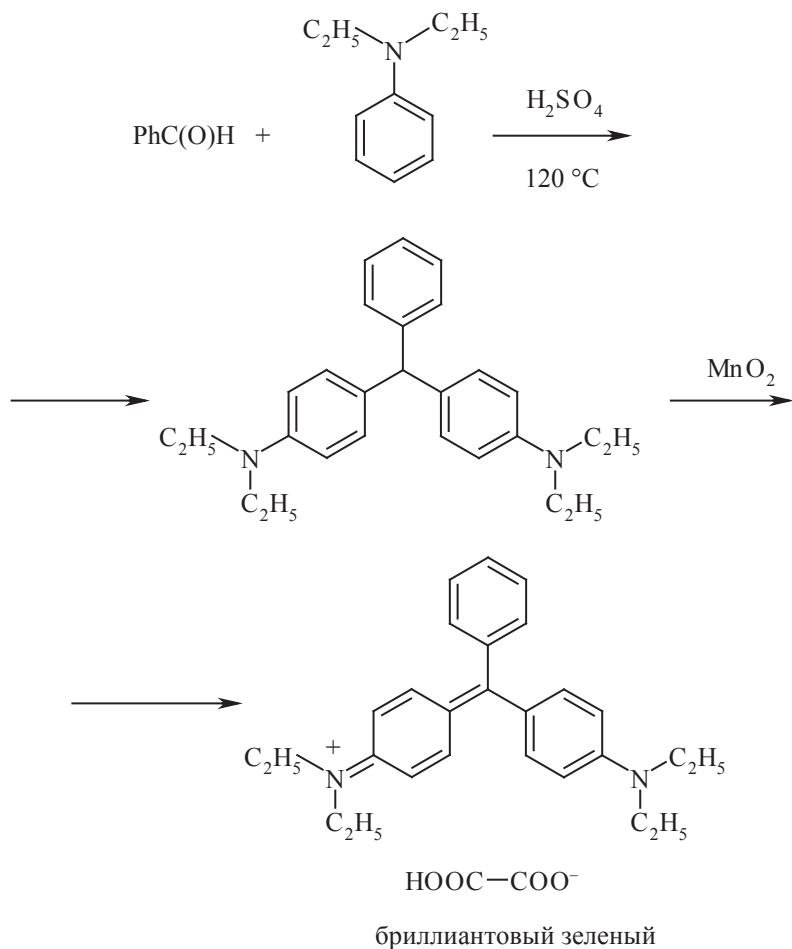
**Прозерин** (неостигмина метилсульфат) – ингибитор холинэстеразы, его применяют при двигательных нарушениях после травм мозга, параличей различной этиологии и в глазной практике при глаукоме.



Синтез прозерина включает сульфирование N,N-диметиланилина 25 % олеумом при 60–66 °С (реакция протекает в *мета*-положение, так как группировка  $\text{Me}_2\text{HN}^+$  представляет собой ориентант второго рода в реакциях  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ ). Далее следуют щелочное плавление, ацилирование гидроксильной группы и алкилирование диметиламиногруппы.

**Бриллиантовый зеленый** используют в качестве антисептического средства. Синтез его ведут в две стадии:

- 1) взаимодействие бензальдегида с диэтиланилином в присутствии серной кислоты с образованием бесцветного лейкосоединения;
- 2) окисление с переводом основания в оксалат.



Впервые бриллиантовый зеленый был получен в 1879 г. в Германии. Об антисептических свойствах этого БАВ узнали только в следующем столетии. В середине XX века бриллиантовая зелень, долговечная и дешевая в производстве, получила широкое распространение в Советском Союзе. Кроме России и нескольких стран на постсоветском пространстве, бриллиантовый зеленый в медицине нигде больше не используют, хотя, например, в Европе он

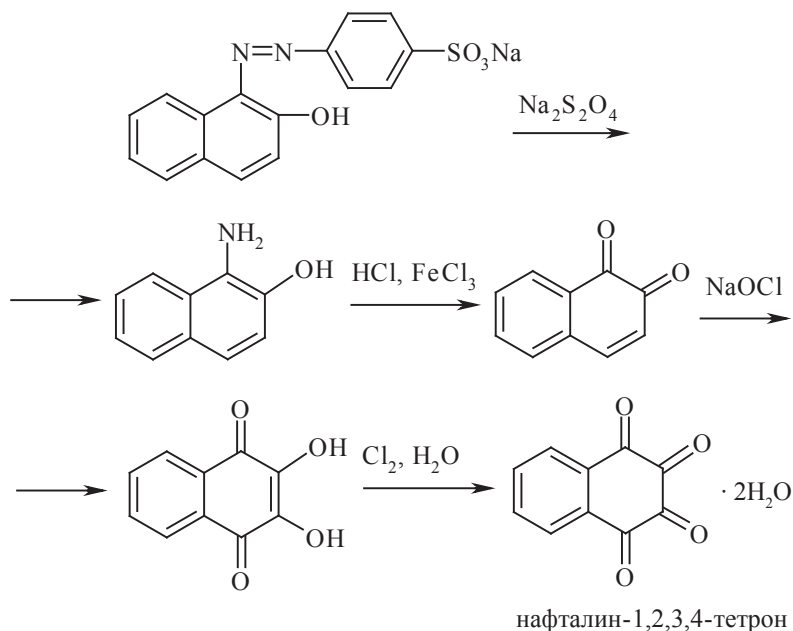
входит в список разрешенных медицинских препаратов. Возможных причин может быть три. Во-первых, в странах Запада принята доктрина доказательной медицины, а молекулярный механизм действия этого (и других) красителей неясен до сих пор. Во-вторых, все еще точно не известно, обладает ли бриллиантовый зеленый канцерогенными свойствами. В-третьих, принимается во внимание и эстетическая сторона – нежелательные изменения во внешнем виде человека при применении препарата.

## 1.6. Производные ароматических кетонов

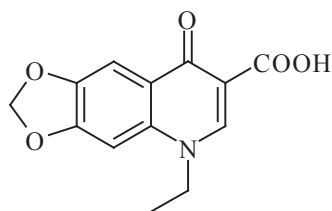
**Оксолин (Оксолиновая мазь)** – торговое название лекарственного препарата с действующим БАВ нафталин-1,2,3,4-тетрон, по фармакологической классификации относящегося к противовирусным средствам для наружного применения. Также распространяется под торговыми названиями Оксонафтилин и Тетраксолин. Оксолин (Оксолиновая мазь) в качестве лекарственного средства в России зарегистрирован в 1970 г. Разработчиком препарата было заявлено, что Оксолин оказывает вирулицидное действие на вирус гриппа при непосредственном контакте с вирусосодержащим материалом и препятствует репродукции вируса в клетках. Кроме того, по данным разработчика, к действию Тетраксолина чувствительны вирусы *Herpes simplex*, опоясывающего герпеса, аденовирусы, вирусы инфекционных бородавок и контагиозного моллюска. Однако несмотря на популярность препарата для лечения вирусных ринитов и профилактики гриппа, а также на весьма значительный период практического применения, его эффективность в рандомизированных сравнительных испытаниях доказана не была.

Нафталин-1,2,3,4-тетрон синтезируют из красителя оранжевого кислотного (натриевой соли 2-оксинафтил-1-азобензол-4-сульфокислоты). На первой стадии при восстановлении гидросульфитом натрия в водной среде получают 1-амино-2-нафтол, который в виде гидрохлорида окисляют хлорным железом в водной среде до  $\beta$ -нафтохинона. Дальнейшее окисление

гипохлоритом натрия приводит к изонафтазарину, а окисление последнего хлором – к 1,2,3,4-тетрагидро-1,2,3,4-тетраоксанафталина дигидрату.



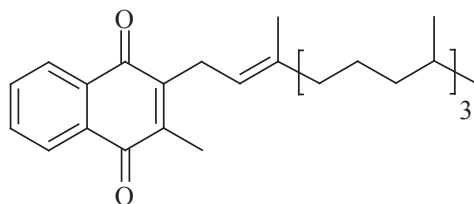
Оксолин и его аналоги являются лекарственными средствами с недоказанной эффективностью. Сведения о регистрации препаратов с таким же действующим веществом за пределами бывшего СССР отсутствуют. Не следует путать Оксолин с оксолиновой кислотой, которая является другим веществом, в том числе и по фармакологическим свойствам.



ОКСОЛИНОВАЯ КИСЛОТА

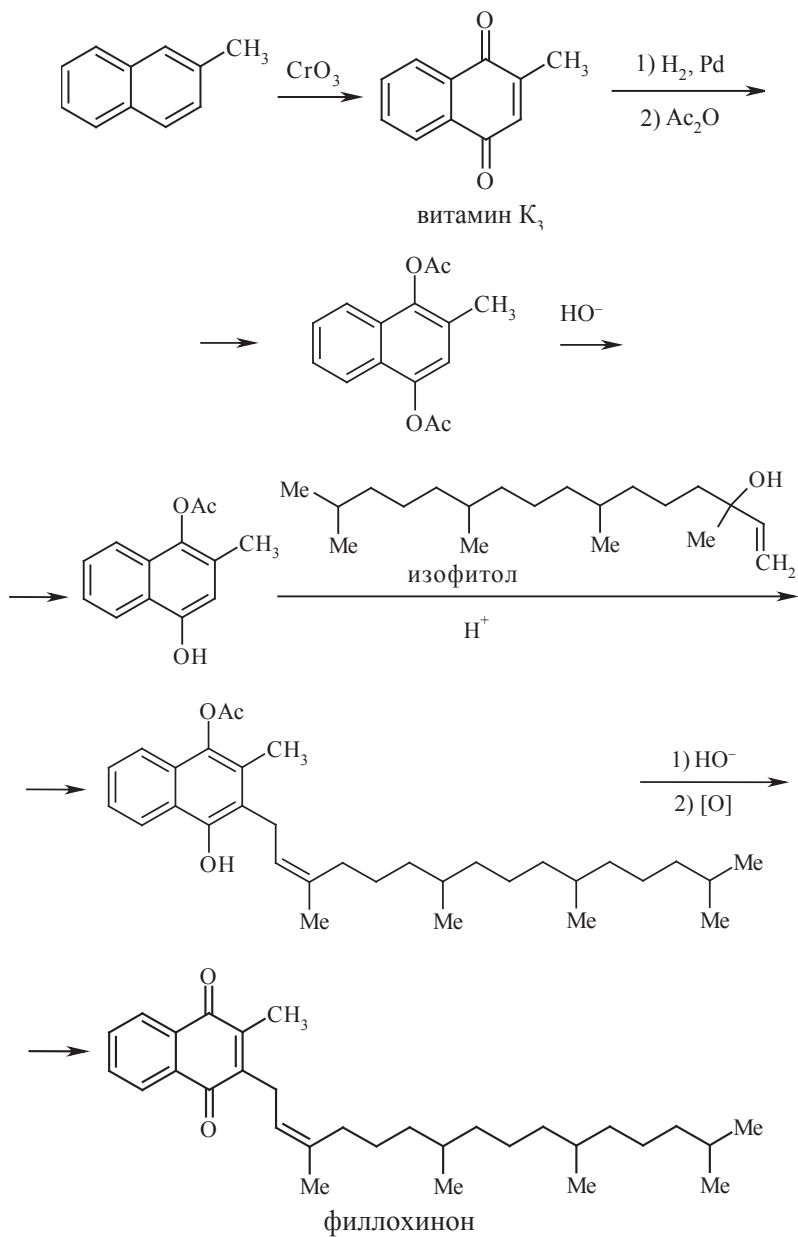


**Филлохинон** (витамин  $K_1$ ) необходим для образования отдельных факторов свертывания крови и включения кальция в костную ткань. Источником витамина  $K_1$  являются молочные продукты, капуста, салат, шпинат, брокколи и печень. Витамин  $K_1$  может попасть в организм не только с продуктами питания, определенную его часть из общей потребности синтезируют бактерии кишечной флоры. Нехватка витамина  $K_1$  особенно опасна для новорожденных при грудном вскармливании, так как его содержание в материнском молоке низкое, а кишечная флора, синтезирующая бактерии, у младенца еще не сформирована. Поэтому в последнее время новорожденным в первую неделю их жизни дают витамин  $K_1$ . В дальнейшем недостаток витамина  $K_1$  может возникнуть прежде всего из-за пониженного поступления с пищей и в результате приема определенных лекарств (например, препятствующих свертыванию крови). Дефицит в организме данного витамина чреват нарушением свертывания крови и процессов образования костной ткани.

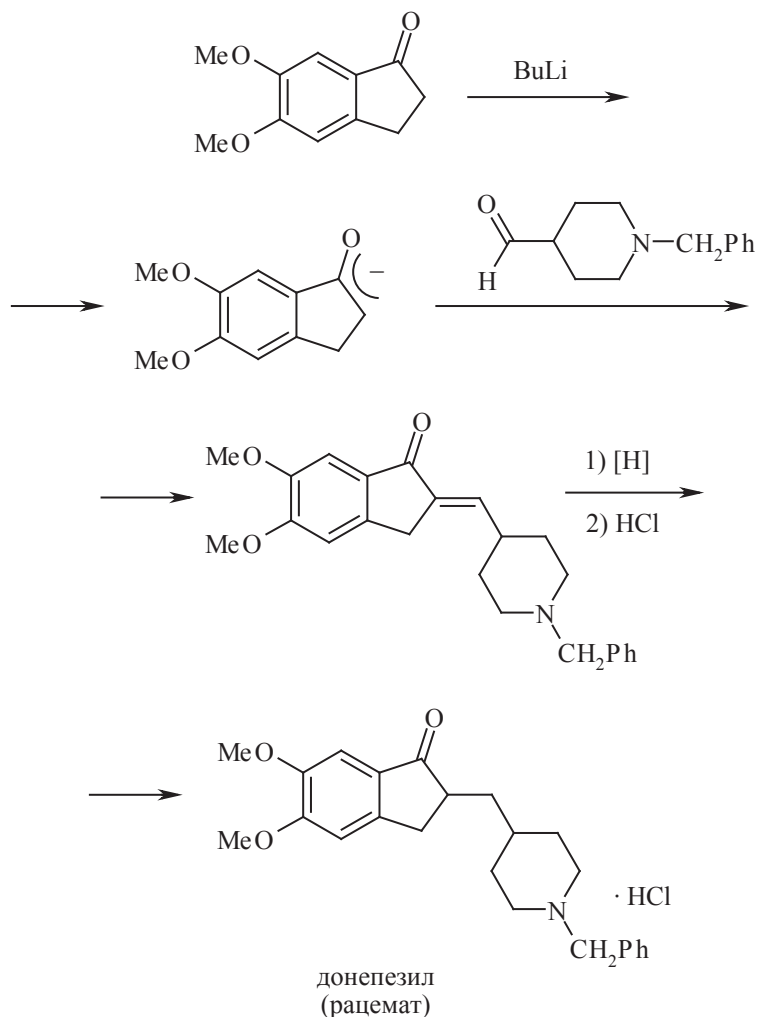


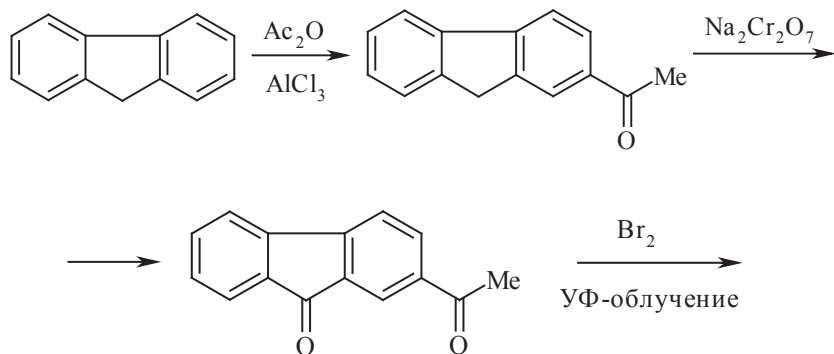
филлохинон

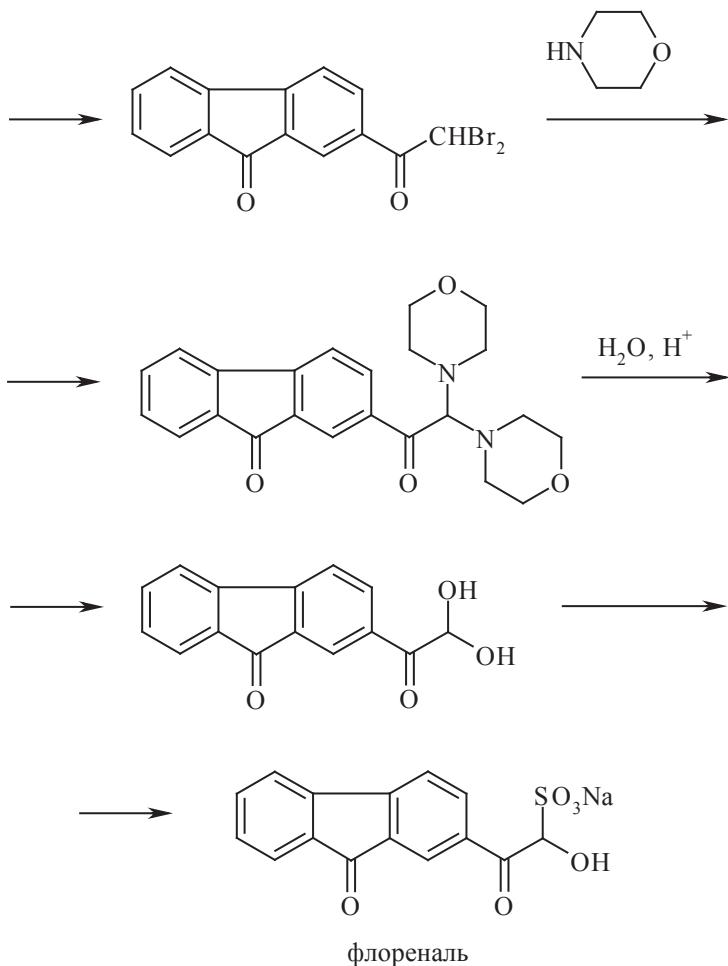
Многостадийный синтез филлохинона осуществляют на основе 2-метилнафталина. Сначала проводят окисление до нафтохинона (витамина  $K_3$ ), затем восстановление до диола и ацилирование с образованием диацетата. Частичным гидролизом диацетат превращают в моноацетилпроизводное, которое затем алкилируют изофитолом (терпеновый спирт изофитол получают в 10 стадий из ацетилена, ацетона, дикетена, метилизопропенилового эфира). Последние две стадии представляют собой гидролиз (снятие ацильной защиты) и окисление гидроксигрупп до кетонных.



**Донепезил** – ингибитор ацетилхолинэстеразы, улучшающий когнитивные функции и применяющийся для лечения деменций типа болезни Альцгеймера. Синтез его основан на альдольной конденсации 1-бензил-4-формилпиперидина по активному метиленовому звену 3,4-диметоксиинданона, катализатором реакции служит бутиллитий.



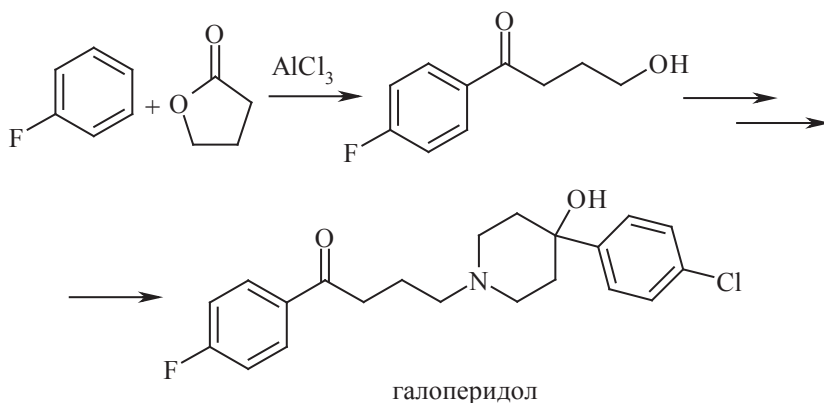
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)C(C)CN2CCCC2



**Галоперидол** – антипсихотик, производное бутирофенона. Разработан и испытан в 1957 г. в бельгийской компании Janssen Pharmaceutica. Применяется при шизофрении, маниакальных состояниях, бредовых расстройствах, при ажитированных депрессиях, олигофренических, инволюционных, эпилептиформных, алкогольных психозах и других заболеваниях, сопровождающихся галлюцинациями и психомоторным возбуждением. В случае

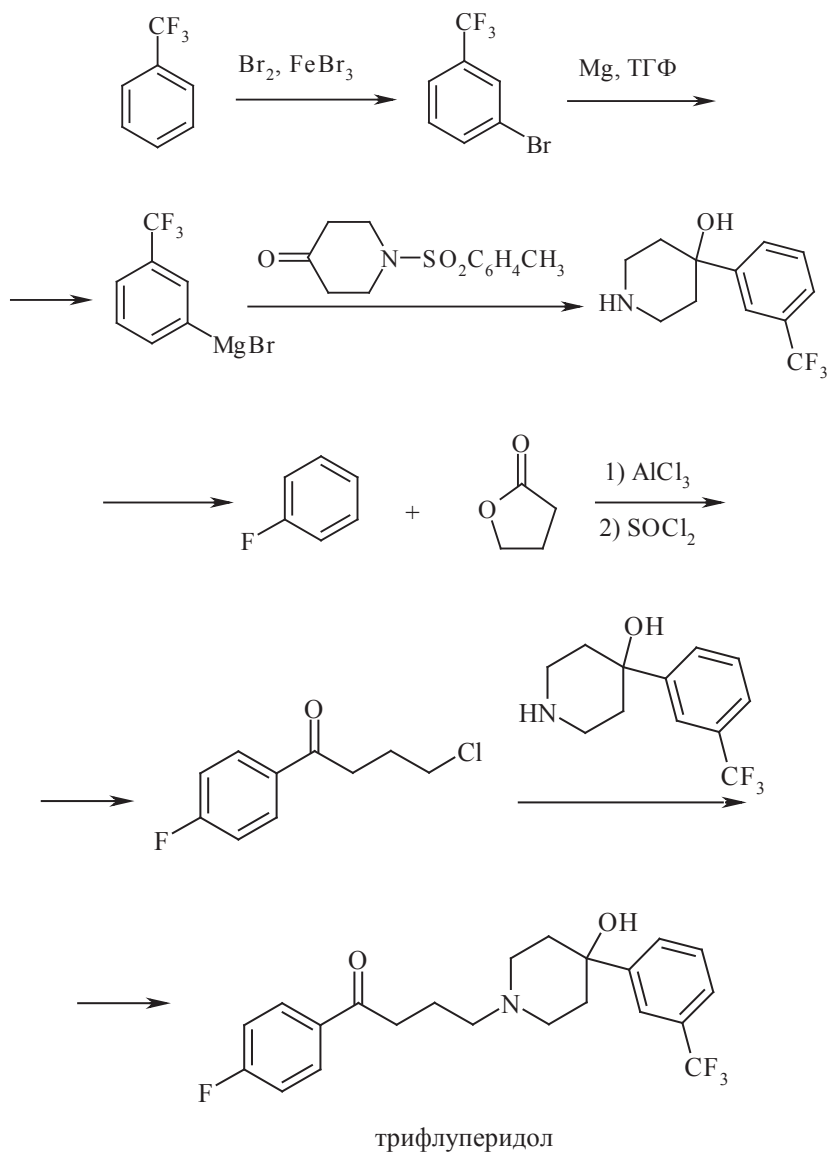
алкогольного делирия со зрительными галлюцинациями последние под влиянием галоперидола быстро исчезают, и наступает моторное успокоение.

При синтезе галоперидола осуществляют ацилирование фторбензола хлорангидридом  $\gamma$ -хлормасляной кислоты или бутиролактоном в присутствии хлорида алюминия, что дает *n*-фторфенил- $\gamma$ -гидрокси(хлор)бутирофенон. Для дальнейшего синтеза галоперидола гидроксигруппу замещают на хлор с помощью тионилхлорида и проводят взаимодействие с производным пиперидина.



**Трифлуперидол** по строению и действию близок к галоперидолу. Отличается от него наличием группы  $\text{CF}_3$  в *мета*-положении и фенильного ядра (у пиперидина) вместо атома хлора в *пара*-положении. Обладает весьма сильной антипсихотической активностью, превосходящей активность галоперидола и сравнимой с активностью тиопроперазина (Мажептила). Усиливает действие снотворных, наркотиков, анальгетиков. Вызывает противосудорожный и сильный противорвотный эффект (в 3 раза активнее галоперидола в эксперименте с блокированием рвотной реакции на апоморфин). Проявляет высокую каталептогенную активность. Не оказывает холинолитического действия; надежно блокирует центральные дофаминовые рецепторы.

Нижe приведена схема синтеза трифлуперидола из фторбензола и бензотрифторида.



Трифлуперидол является весьма мощным антипсихотическим средством. Он быстро редуцирует галлюцинаторно-бредовое возбуждение. По способности купировать маниакальное и психотическое возбуждение превосходит другие нейролептики.

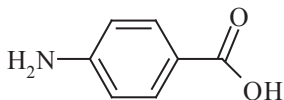
Применяют трифлуперидол при психозах, сопровождающихся моторным и психическим возбуждением, особенно для купирования кататонического и гебефренного возбуждения; при затяжных приступах периодической шизофрении; при состояниях, сопровождающихся тяжелой депрессией и бредом; при алкогольных психозах. В связи с чрезвычайно высокой антипсихотической активностью часто дает эффект при недостаточном действии галоперидола, зуклопентиксола и других нейролептиков. Может применяться также в качестве противорвотного средства.

## 1.7. Сульфамиды

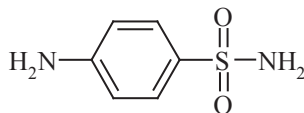
### 1.7.1. Сульфаниламиды

Сульфаниламиды (сульфонамиды) – это синтетические антимикробные лекарственные средства широкого спектра действия в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов; введены в медицинскую практику еще до открытия пенициллинов.

Данные БАВ являются производными сульфаниламида (*n*-аминобензолсульфонамида), структурного аналога *n*-аминобензойной кислоты – компонента, необходимого бактериям для синтеза фолиевой кислоты (последняя – предшественник синтеза пурина, нуклеиновых кислот и, особенно, ДНК).



*n*-аминобензойная кислота

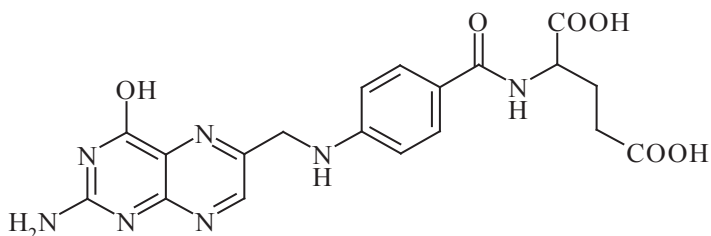


сульфаниламид

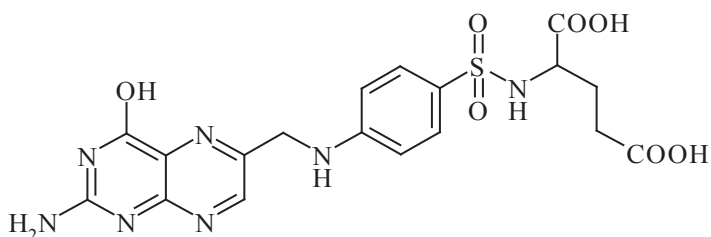


Клетки тела животных не могут сами синтезировать фолиевую кислоту, и она должна поступать в организм с пищей. А у большинства бактерий способность утилизировать фолиевую кислоту экзогенного происхождения отсутствует, и они самостоятельно осуществляют необходимый для жизнедеятельности синтез фолиевой кислоты. Эта разница между бактериальными клетками и клетками тела и является причиной избирательной токсичности сульфаниламидов.

Имея структуру, близкую к структуре *n*-аминобензойной кислоты, сульфаниламид конкурирует с последней за включение в молекулу фолиевой кислоты. Занимая в итоге место *n*-аминобензойной кислоты, сульфаниламид «мешает» биосинтезу фолиевой кислоты. В результате «введенные в заблуждение» ферменты конструируют «ложную» молекулу фолиевой кислоты, не способную выполнять функции истинной фолиевой кислоты.



фолиевая кислота



«ложная» фолиевая кислота

Таким образом, сульфаниламиды являются бактериостатическими препаратами, ингибирующими рост бактерий путем вмешательства в микробный синтез фолиевой кислоты. Точнее, сульфаниламиды блокируют биосинтетический путь синтеза

фолиевой кислоты, конкурентно ингибируя опосредованное ферментом дигидроптероат синтетазой превращение *n*-аминобензойной кислоты в фолиевую кислоту, что позволяет считать их антиметаболитами.

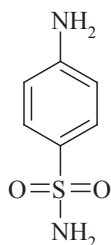
В медицинской практике применяется множество сульфаниламидных препаратов, и их выбор зависит от целого ряда факторов. Прежде всего – от типа возбудителя и течения заболевания, скорости всасывания через желудочно-кишечный тракт и скорости выведения из организма, а также от способности проникать в различные органы и ткани.

Сульфаниламиды активны против широкого спектра микроорганизмов, в том числе *Staphylococcus aureus*, неэнтерококковых видов *Streptococcus*, энтерических грамотрицательных видов *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis* и некоторых видов анаэробных бактерий. В первую очередь сульфаниламиды используются для лечения неосложненных инфекций мочеполового тракта, стрептококковых фарингитов, менингококковых заболеваний, при инфекциях, вызванных *Nocardia asteroides*, токсоплазмозах и др. При длительном применении сульфаниламидов к ним возникает бактериальная резистентность в результате мутаций, вызванных либо перепроизводством *para*-аминобензойной кислоты, либо изменениями в дигидроптероат синтетазе.

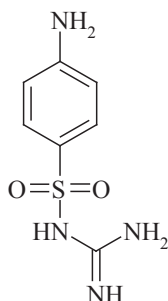
Аминобензолсульфамид – простейшее соединение класса сульфаниламидов – называется также белым стрептоцидом и применяется в медицине до сих пор. Несколько более сложный по структуре сульфаниламид прontosил (красный стрептоцид) был первым БАВ этой группы и вообще первым в мире синтетическим антибактериальным препаратом. Противобактериальные свойства прontosила в 1934 г. обнаружил Г. Домагк. В 1935 г. ученые Пастеровского института (Франция) установили, что антибактериальным свойством обладает именно сульфаниламидная часть молекулы прontosила, а не структура, придающая ему окраску. Было обнаружено, что действующим началом красного стрептоцида является сульфаниламид, образующийся при метаболизме (стрептоцид, белый стрептоцид). Красный стрептоцид вышел из употребления, а на основе молекулы сульфаниламида было

синтезировано большое количество его производных, из которых часть получила широкое применение в медицине. Перед Великой Отечественной войной в Уральском политехническом институте (УПИ) И. Я. Постовский и его сотрудники синтезировали первый отечественный сульфаниламидный препарат – Сульфидин. Сразу после начала Великой Отечественной войны И. Я. Постовским и Н. П. Беднягиной был налажен его выпуск на площадях Свердловского химфармзавода. Таким образом, ученые нашего университета спасли сотни тысяч раненых.

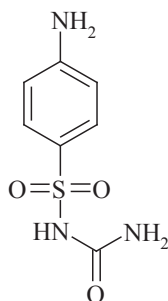
Ниже представлены структурные формулы наиболее известных производных сульфаниламида.



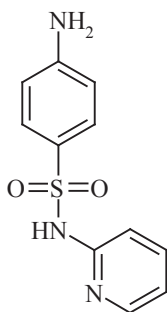
стрептоцид



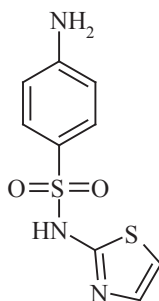
сульгин



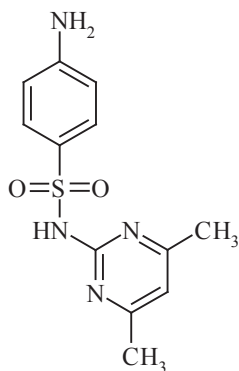
уросульфан



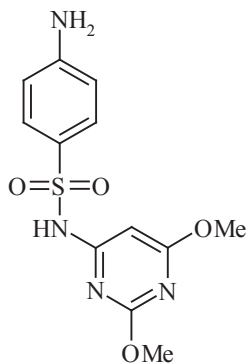
сульфидин



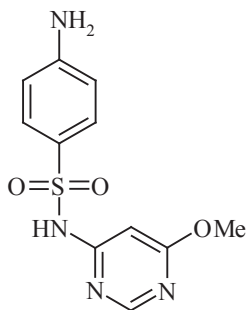
норсульфазол



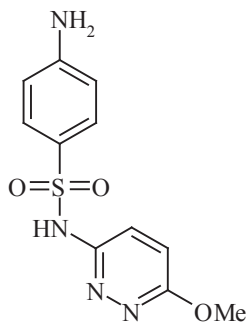
сульфадимезин



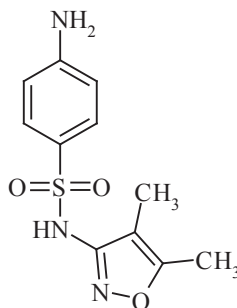
сульфадиметоксин



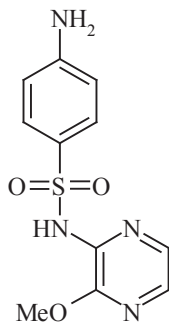
сульфамонометоксин



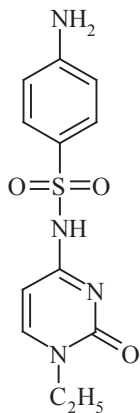
сульфацидазин



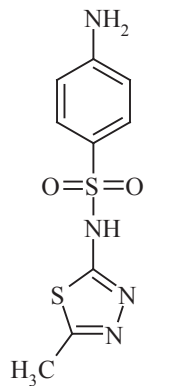
сульфизоксазол



сульфален

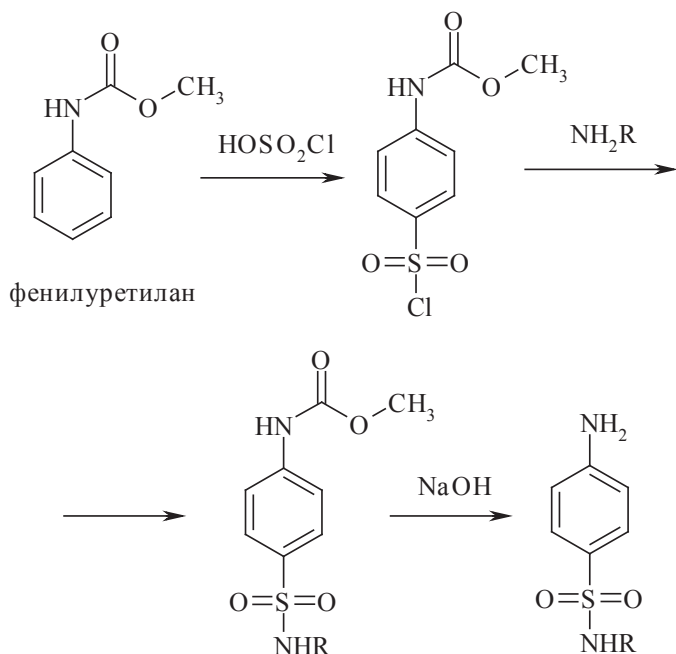


сульфацетин



сульфаметизол

Один из важнейших методов синтеза сульфаниламидных препаратов включает стадии сульфохлорирования *ациланилида* действием хлорсульфоновой кислоты, амидирования и снятия защитной группы. Для проведения синтеза необходимо использовать ациланиlid, поскольку в растворе хлорсульфоновой кислоты, в отличие от раствора в апротонном растворителе, анилин протонирован на 100 %, так же, как и в серной кислоте. Выбор защитной ацильной группы обусловлен экономическими причинами. По сравнению с ацетанилидом, форманилидом или фенилуретаном существенно дешевле использовать фенилуретилан, который синтезируют из анилина и метилового эфира хлоругольной кислоты. Гидролиз карбометоксигруппы на третьей стадии ведут в концентрированной щелочи при температуре 100–120 °С, затем реакцию массу подкисляют.



При синтезе стрептоцида на второй стадии проводят реакцию сульфохлорида с 25 % раствором аммиака. При синтезе сульфадиметоксина и норсульфазола амидирование ведут в пиридине, который является растворителем и кислотосвязывающим средством. На второй стадии синтеза норсульфазола в водном растворе щелочи возникает проблема образования побочных продуктов при взаимодействии двух молей сульфохлорида с одним молем 2-аминотиазола.

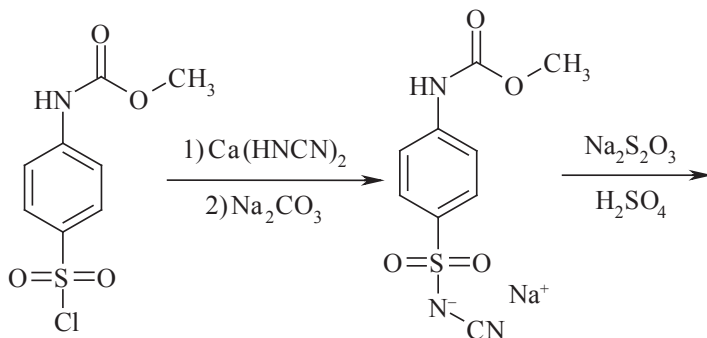
На взаимодействии сульфохлорида с гетероциклическим амином основан синтез сульфацина, сульфометоксазола, сульфизоксазола, сульфаметизола.

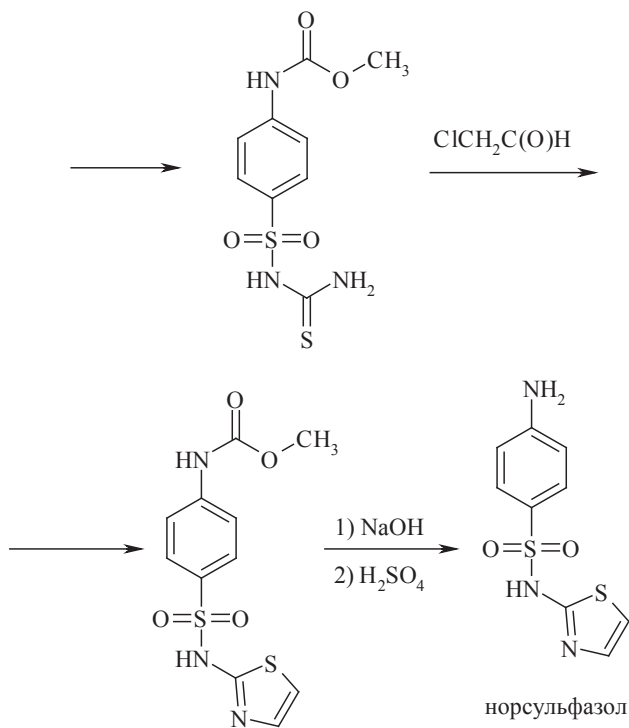
**Сульфацин** применяют при пневмонии, церебральном менингите, стафилококковом и стрептококковом сепсисе и других инфекционных заболеваниях.

**Сульфизоксазол** предназначен для лечения инфекций мочевыводящих путей.

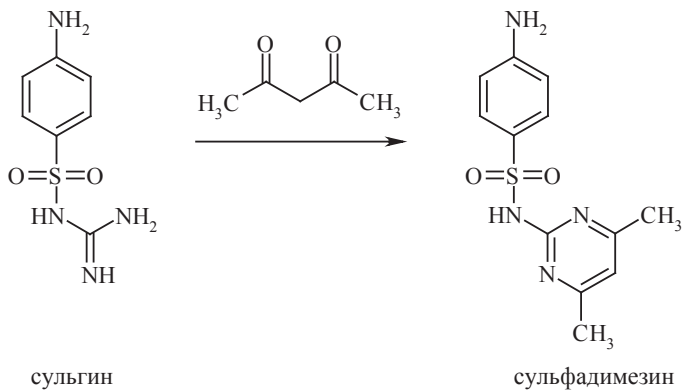
**Сульфаметизол** использовался для лечения инфекций мочевыводящих путей в 1953–1984 гг.

Для синтеза некоторых сульфаниламидов эффективна реакция циклоконденсации интермедиата, содержащего при  $\text{SO}_2$  остаток тиомочевины или гуанидина. В частности, альтернативный метод синтеза норсульфазола (но более дорогой, чем первый) основан на взаимодействии хлоруксусного альдегида с S,N-динуклеофилом, в результате чего формируется тиазольный цикл.



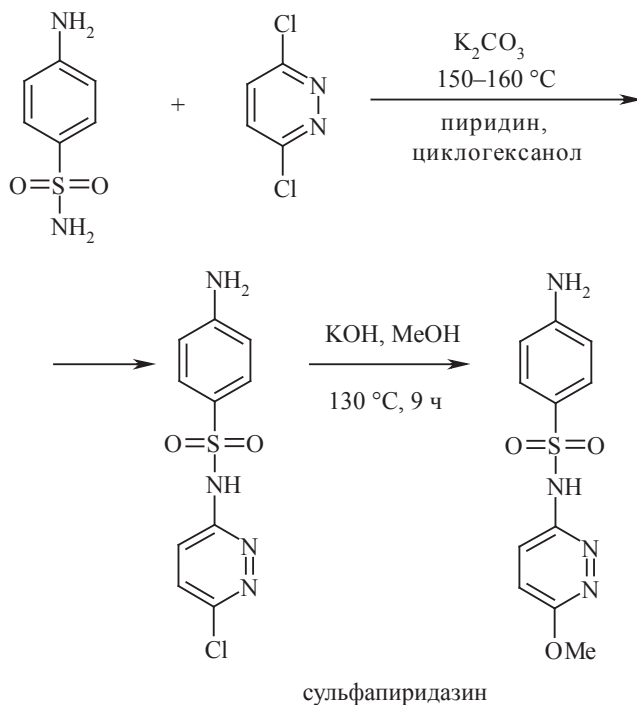


Сульфадимезин синтезируют из сульгина, при этом пиримидиновый цикл формируется из остатка амидаина и ацетилаcetона.



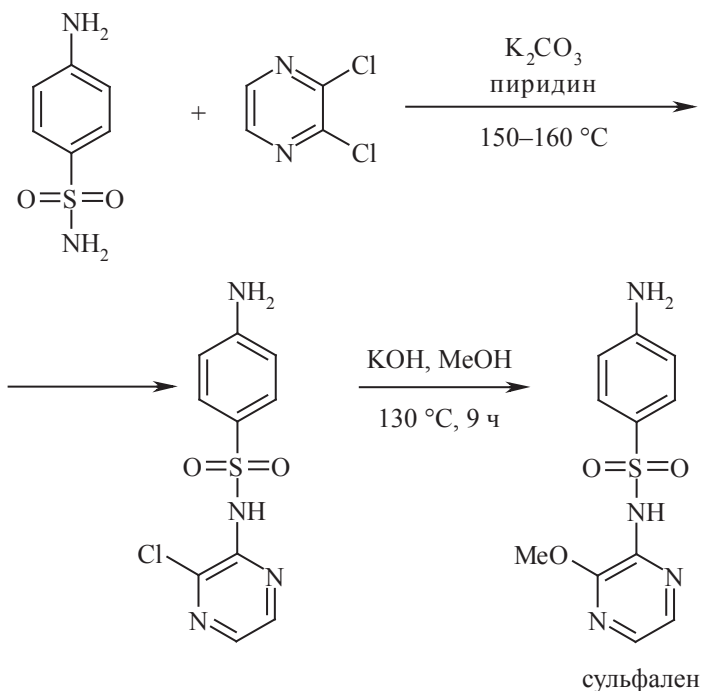
Для получения сульфаниламида может быть использована и реакция нуклеофильного замещения галогена в гетероядре на сульфаниламидную группу. Рассмотрим методы получения сульфапиридазина и сульфалена.

В молекуле стрептоцида содержатся две аминогруппы: одна – в ароматическом кольце, вторая – в сульфаниламидной группе. Основность первой группы выше, но в присутствии поташа на атоме азота сульфаниламидной группы образуется целочисленный отрицательный заряд, так как эта группа имеет кислый характер. При солеобразовании возникает нуклеофильность амидной группы, и реакция идет региоселективно. Замещения второго атома хлора в пиридазиновом цикле не происходит в связи с тем, что в цикл уже введен электронодонорный заместитель. Замену оставшегося атома хлора на метоксигруппу проводят с метилатом натрия в автоклаве при температуре 130 °С.





В аналогичных условиях ведут синтез сульфалена.

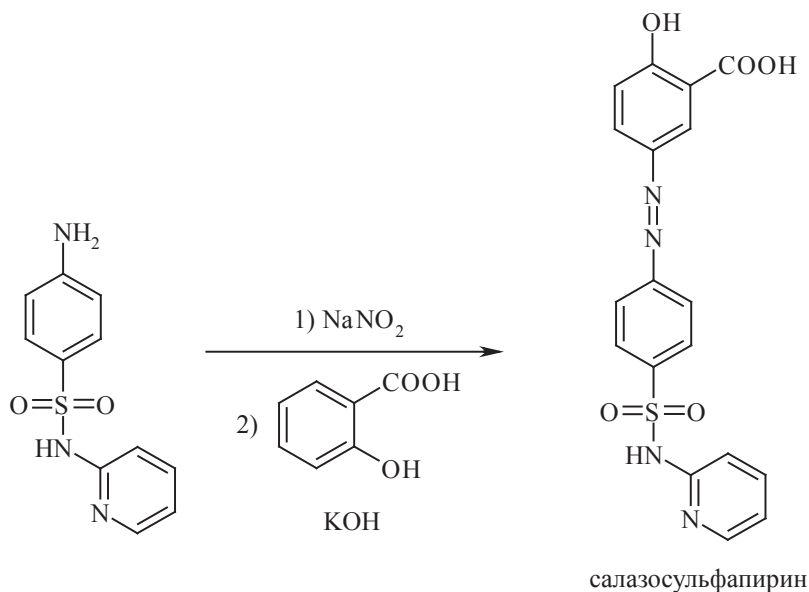


Сульфаниламидные лекарственные средства подразделяют на короткодействующие (сульфацетин, сульфадиазин, сульфаме-разин, сульфаметазин, сульфаметизол, сульфизоксазол); средней длительности действия (сульфаметоксазол, сульфапиридин) и долгодействующие (сульфаметоксипиридазин, сульфамтер), которые, однако, более не применяются в качестве самостоятельных препаратов вследствие весьма редких, но тем не менее встречающихся реакций гиперчувствительности.

В число сульфаниламидов для местного применения входят лекарственные средства, использующиеся в офтальмологической практике (сульфацетамид, сульфизоксазол), вагинальные лекарст-венные средства (сульфабензамид, сульфацетамид, сульфатиазол,

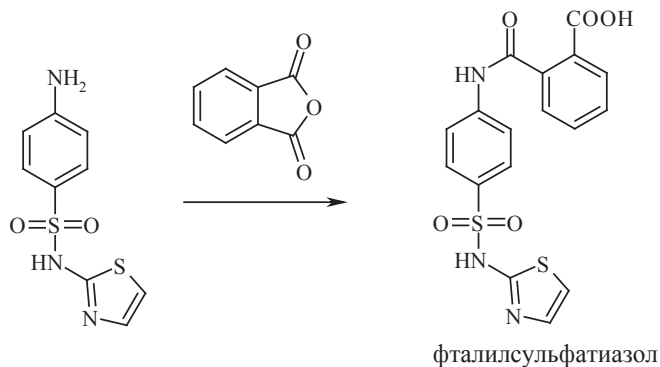
сульфизоксазол) и лекарственные средства наружного действия (мафенид, сульфадiazин серебра), а также фталилсульфатиазол, который действует в просвете кишечника, но плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь.

**Салазосульфапирин** (основу препарата Салазопирин) получают реакцией азосочетания диазониевой соли, полученной взаимодействием сульфидина и азотистой кислоты, с салициловой кислотой в щелочи.



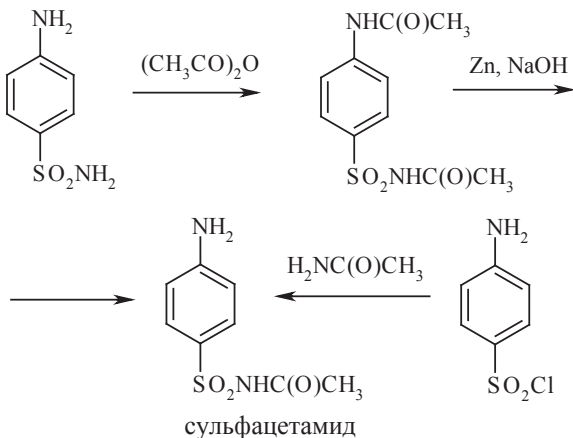
Препарат используют для системного лечения воспалительных болезней кишечника (например, неспецифического язвенного колита, болезни Крона), ревматоидного артрита у взрослых, ювенильного полисуставного или олигосуставного ревматоидного артрита.

**Фталилсульфатиазол** получают путем взаимодействия норсульфазола с фталевым ангидридом.



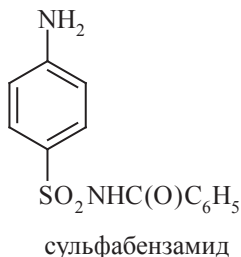
**Фталазол** (препарат на основе фталилсульфатиазола) применяют для лечения колитов, гастроэнтеритов, для профилактики гнойных осложнений при оперативных вмешательствах на кишечнике.

**Сульфацинамид**, известный под торговым названием Альбуцид, получают либо посредством прямого взаимодействия ацетамида с 4-аминобензолсульфохлоридом, либо путем взаимодействия 4-аминобензолсульфонамида с уксусным ангидридом и последующим селективным восстановительным дезацилированием полученного ацетамида с использованием системы цинк – гидроксид натрия.



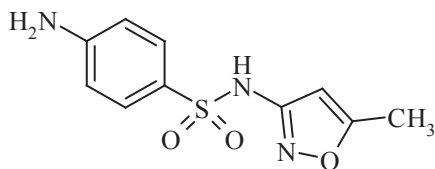
Данный препарат в форме капель и мази для наружного применения используют для лечения конъюнктивита, блефарита, гнойной язвы роговицы, профилактики и лечения бленнореи у новорожденных, гонорейных и хламидийных заболеваниях глаз у взрослых.

**Сульфабензамид**, применяющийся в виде мазей при вагинальных инфекциях, получают аналогично сульфацетамиду.

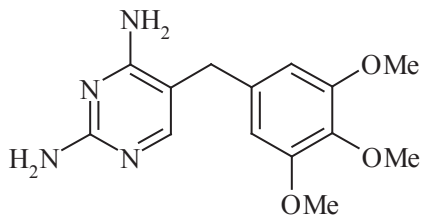


Отметим несколько современных комбинированных препаратов на основе сульфаниламидов.

**Бисептол** (Котримоксазол, сульфаметоксазол/триметоприм) применяют для лечения инфекций дыхательных путей (бронхита, пневмонии, абсцесса легкого, эмпиемы плевры, отита, синусита), менингита и абсцесса головного мозга, инфекций мочеполовой системы (пиелонефрита, уретрита, сальпингита, простатита), в том числе гонорейной природы, желудочно-кишечных инфекций (дизентерии, холеры, брюшного тифа, паратифа, диареи), инфекций кожи и мягких тканей (пиодермии, фурункулеза и др.). Триметоприм, входящий в состав препарата Бисептол, препятствует превращению дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую.

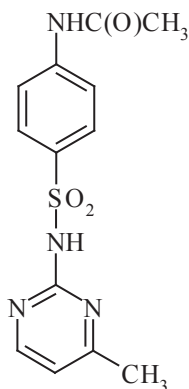


сульфаметоксазол



триметоприм

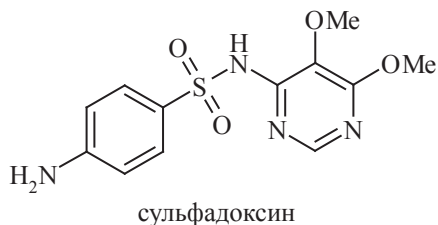
**Тримеразин** – комплексный препарат, в состав которого входят сульфамеразин и триметоприм в соотношении 5 : 1. Эти активные компоненты действуют синергически и оказывают выраженный антибактериальный эффект в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих инфекционные болезни животных. Назначают телятам, жеребятam, ягнятам, поросятам и свиньям для лечения бактериальных инфекций органов дыхания, почек и мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта, посттравматических и послеоперационных инфекций, а также других заболеваний, возбудители которых чувствительны к данному препарату.



сульфамеразин

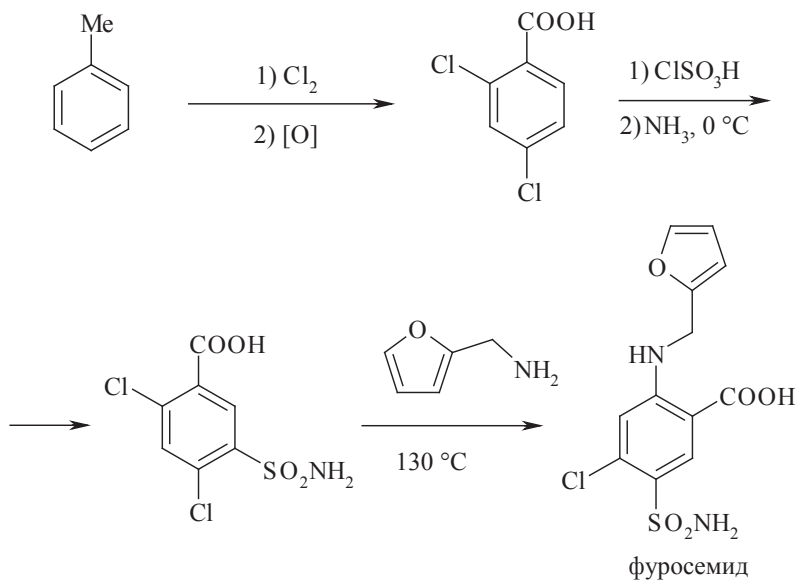
**Фансидар** – таблетки, содержащие 25 мг хлоридина (2,4-диамино-5-*para*-хлорфенил-6-этилпиридина) и 500 мг сульфадоксина – N-(5,6-диметокси-4-пиридил)-сульфаниламида. При-

меняют Фансидар главным образом при хлорохинустойчивых формах малярии.



Изучение побочных эффектов сульфаниламидных антибиотиков и синтез их многочисленных структурных аналогов привели к открытию среди них диуретиков и антидиабетических средств.

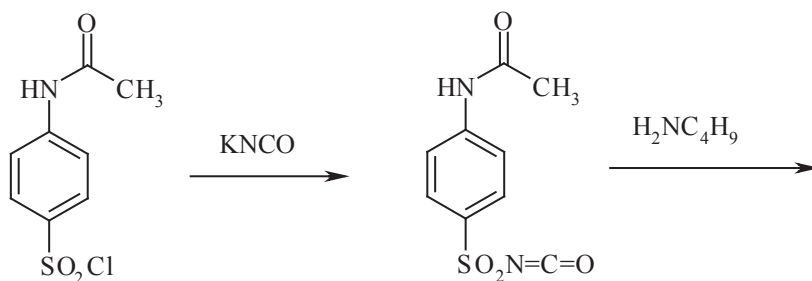
**Фуросемид** обладает диуретическими и антигипертензивными свойствами. При взаимодействии 2,4-дихлор-5-сульфамойлбензойной кислоты с 2-аминометилфураном происходит нуклеофильное замещение только одного из двух атомов хлора (по-видимому, из-за стерических затруднений, создаваемых сульфамойльным заместителем).

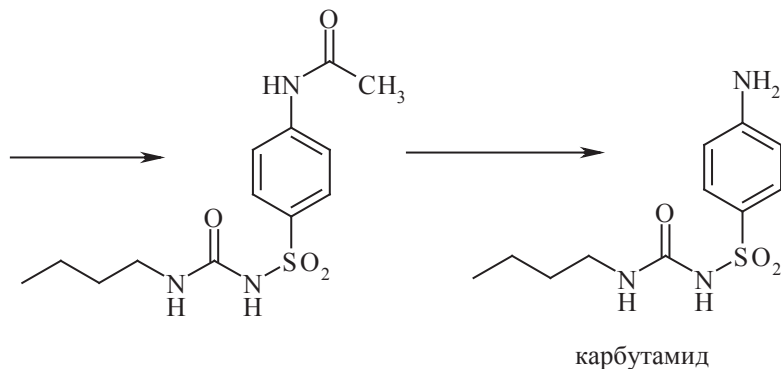


Применяют фуросемид для снятия отеочного синдрома при хронической сердечной недостаточности II–III стадии, циррозе печени, болезнях почек, острой сердечной недостаточности (отеке легких), отеке головного мозга, гипертоническом кризе, тяжелом течении артериальной гипертензии, гиперкальциемии; при проведении форсированного диуреза при отравлениях химическими соединениями, выводящимися почками в неизмененном виде.

**Карбутамид** – N-(*para*-аминобензолсульфонил)-N-бутилмочевина – сахароснижающее лекарственное средство (торговое название – Букарбан), которое обычно назначают больным, не нуждающимся во введении инсулина, т. е. страдающим инсулиннезависимым сахарным диабетом средней тяжести. Показан в тех случаях, когда одной только диеты, ранее компенсировавшей нарушения углеводного обмена, уже недостаточно для нормализации уровня сахара в крови. Сахароснижающий эффект Букарбана основан на том, что он стимулирует секреторную функцию клеток поджелудочной железы, выделяющих инсулин.

Получают карбутамид конденсацией *n*-ацетсульфанилхлорида с изоцианатом калия и реакцией образовавшегося *n*-ацетаминобензол-сульфонилоцианата с *n*-бутиламином  $C_4H_9NH_2$  с последующим гидролизом ацетилбукарбана.



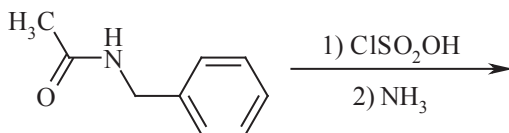


Карбутамид оказывает более сильное гипогликемическое действие, чем бутамид, но более токсичен.

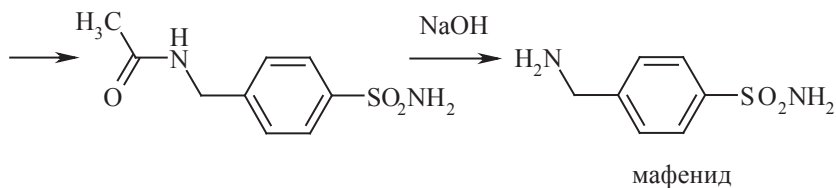
В связи с наличием в бензольном кольце аминогруппы, характерной для сульфаниламидных препаратов антибактериального действия, карбутамид может провоцировать изменения микрофлоры кишечника и желудочно-кишечные нарушения. Кроме того, в ряде случаев он вызывает кожно-аллергические реакции и нарушение кровообразования.

### 1.7.2. Другие производные с сульфамидной группой

**Мафенид** – *n*-(аминометил)бензолсульфамид – структурно отличается от сульфаниламидов тем, что аминогруппа в *пара*-положении к сульфонамидной отдалена от бензольного кольца на одну метиленовую группу. Синтез мафенида осуществляют исходя из *N*-бензилацетамида, последовательным взаимодействием которого с хлорсульфоновой кислотой и далее с аммиаком получают 4-(ацетамидометил)бензолсульфонамид. Гидролиз последнего щелочью дает мафенид.



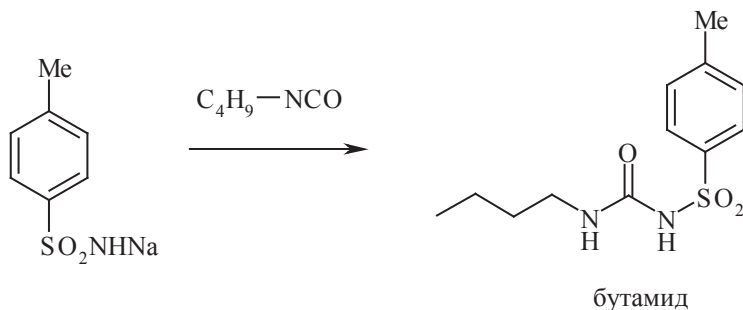




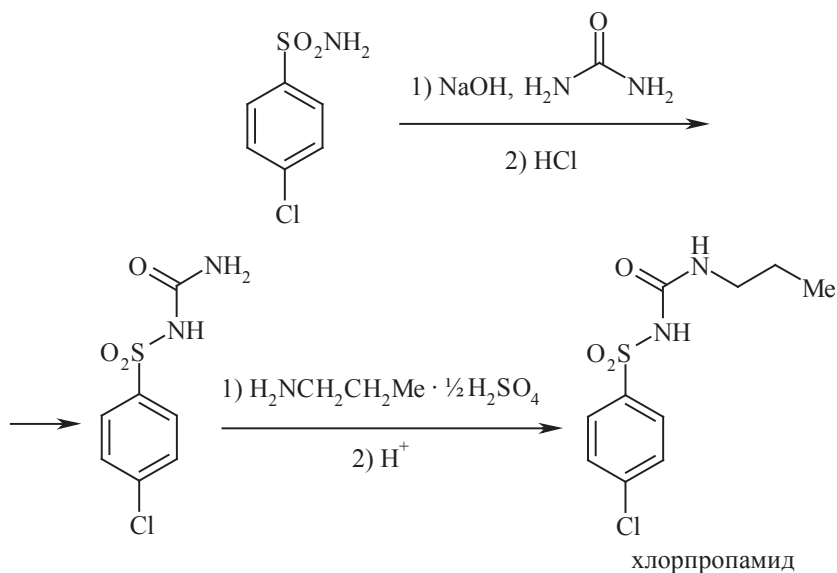
Применяют мафенид для лечения инфицированных ожогов II и III степени, гнойных ран, пролежней, трофических язв.

**Бутаимид** – один из основных представителей пероральных гипогликемизирующих производных сульфонилмочевины. Понижение уровня сахара наиболее выражено в первые 5–6 ч после приема бутаимида и продолжается до 12 ч (после однократного применения).

Получают бутаимид конденсацией Na-*n*-толуолсульфида с бутилизотиоцианатом  $C_4H_9-N=C=O$ .



**Хлорпропамид** – гипогликемическое лекарственное средство, применяющееся при сахарном диабете; длительность сахаропонижающего действия составляет 24–36 ч. Исходное соединение для синтеза – *n*-хлорбензолсульфамид, который при нагревании в присутствии щелочи вступает в реакцию с мочевиной с образованием *n*-хлорбензолсульфонилмочевины. Взаимодействие последней с сульфатом *n*-пропиламина приводит к образованию хлорпропамида.

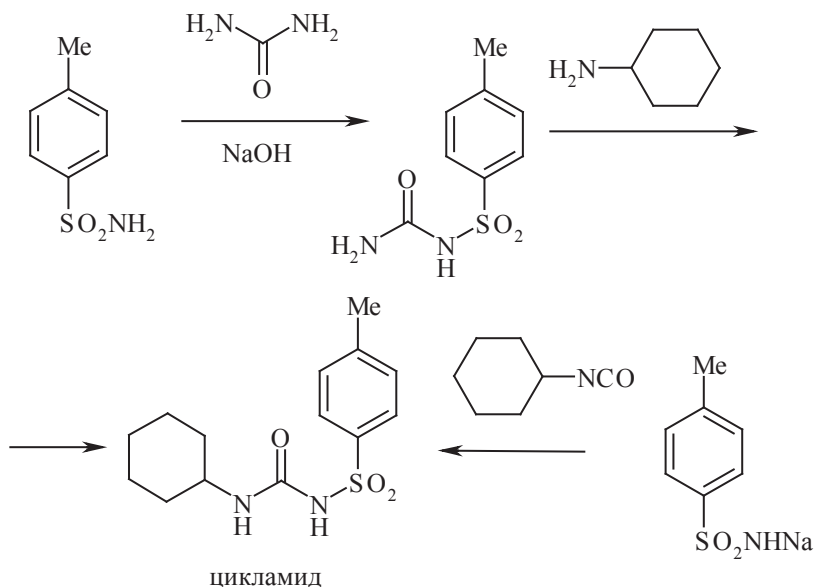


По химическому строению и фармакологическому действию хлорпропамид близок к бутамиду, однако он более активен и оказывает сахаропонижающее действие в меньших дозах.

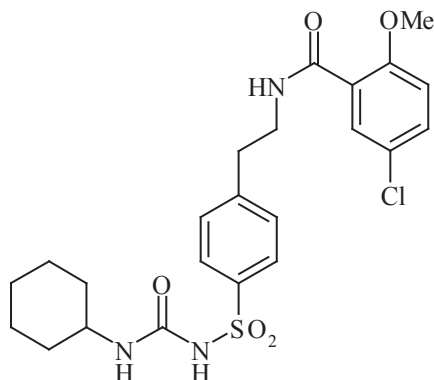
**Цикламид** — гипогликемическое лекарственное средство, менее токсичное и несколько более активное, чем бутамид. Быстро всасывается и медленно выводится из организма. Не обладает антибактериальной активностью. Механизм действия связан со стимуляцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, сопровождающейся мобилизацией и усилением выброса эндогенного инсулина.

Синтезируют цикламид следующим образом: *n*-толуолсульфониламид подвергают взаимодействию с мочевиной в присутствии едкого натра; полученное натриевое производное растворяют в воде и подкислением до pH 6,5–7 выделяют *n*-толуолсульфонилмочевину, которую реакцией с циклогексиламином превращают в N-(*n*-толуолсульфонил)-N'-(циклогексил)мочевину; продукт очищают путем перевода в натриевое производное. Синтез цикламида

из натриевого производного *p*-толуолсульфониламида и циклогексисилизоцианата технологически менее приемлем.



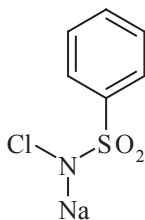
**Глюкобене** – 1-[[4-[2-[(5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-этил]-фенил]сульфонил]-3-циклогексилкарбамид – пероральное гипогликемическое лекарственное средство, производное сульфониламочевины II поколения. Вызывает панкреатический и внепанкреатический эффекты. Стимулирует секрецию инсулина путем снижения порога раздражения глюкозой  $\beta$ -клеток поджелудочной железы; повышает чувствительность к инсулину и степень его связывания с клетками-мишенями; увеличивает высвобождение инсулина; усиливает влияние инсулина на поглощение глюкозы мышцами и печенью; тормозит липолиз в жировой ткани. Действует во второй стадии секреции инсулина. Оказывает гиполипидемическое действие, снижает тромбогенные свойства крови. Гипогликемический эффект развивается через 2 ч и длится 12 ч.



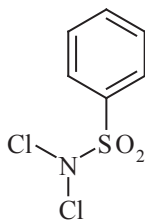
глюкобене

В отличие от других противодиабетических лекарственных средств глюкобене проявляет большую активность, быстрее всасывается, относительно хорошо переносится.

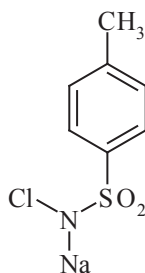
В качестве дезинфицирующих средств применяются **хлорамины**: хлорамин Б и дихлорамин Б (буква Б обозначает, что исходным сырьем для синтеза является бензол), хлорамин Т и дихлорамин Т (буква Т означает, что исходным сырьем для синтеза является толуол).



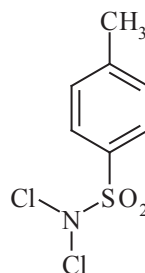
хлорамин Б



дихлорамин Б



хлорамин Т



дихлорамин Т

Сущность действия хлораминов состоит в том, что в водной среде они гидролизуются с образованием гипохлоритной кислоты

(HClO), которая проявляет сильные окислительные свойства за счет кислородного распада:



или выделения хлора:



или



Аналогичное действие оказывают гипохлориты, например натрия гипохлорит (NaClO), который в воде гидролизуется до гипохлоритной кислоты:



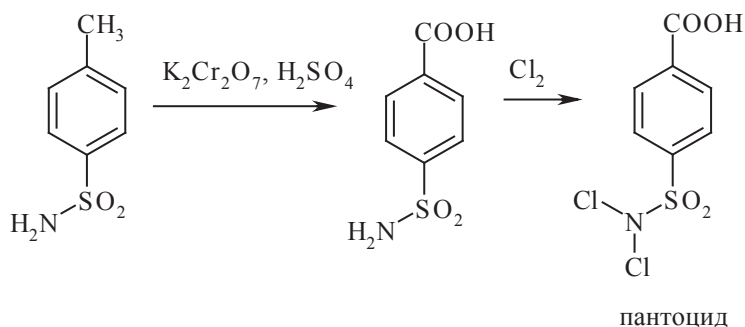
Преимущество хлораминов перед гипохлоритами состоит в том, что они не образуют щелочи NaOH, которая разъедает поверхность раны.

Синтез, например, хлорамина Т осуществляют хлорированием *п*-толуолсульфамида при обработке его раствором натрия гипохлорита. В реакционной смеси не должно быть избытка NaClO, так как образующаяся при его гидролизе щелочь NaOH изменяет протекание реакции в сторону образования не имеющего активного хлора соединения, которое оказывает раздражающее действие. Чтобы не допустить этой реакции, к реакционной смеси добавляют концентрированный раствор NaCl.

Хлорамин Б применяют для дезинфекции в быту при кишечных и капельных инфекциях бактериальной этиологии (кроме инфекции туберкулезной): 50 г хлорамина Б разводят в 5 л воды, полученный раствор используют для влажной уборки помещения. Игрушки, белье, посуду погружают на 60 мин в раствор. Ванны, раковины, унитазы двукратно протирают ветошью, смоченной в растворе. Для дезинфекции сильно загрязненного белья готовят раствор – 25 г хлорамина на 1 л воды. После обработки белье отстирывают, посуду и игрушки промывают проточной водой.

**Пантоцид** (N-дихлор-*пара*-карбоксибензолсульфамид) – дезинфицирующее средство, антисептик, известный под торговыми названиями Галазон и Пантосепт.

Для синтеза пантоцида проводят окисление толуолсульфамида хромовой смесью (раствор  $K_2Cr_2O_7$  и конц.  $H_2SO_4$ ) до *n*-сульфамидобензойной кислоты, далее пропускают газообразный  $Cl_2$  через щелочной раствор *n*-сульфамидобензойной кислоты до полного осаждения пантоцида.

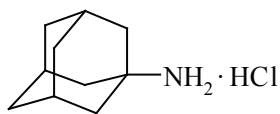


Используется пантоцид для дезинфекции воды в полевых условиях и входит в состав войсковой аптечки.

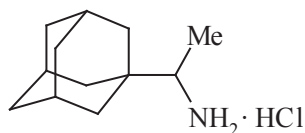
## 2. ХИМИЯ АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

### 2.1. Производные ряда адамантана

Наиболее известные представители этого типа лекарственных веществ – мидантан и ремантадин.



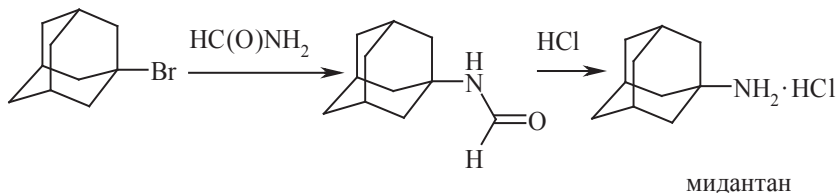
мидантан



ремантадин

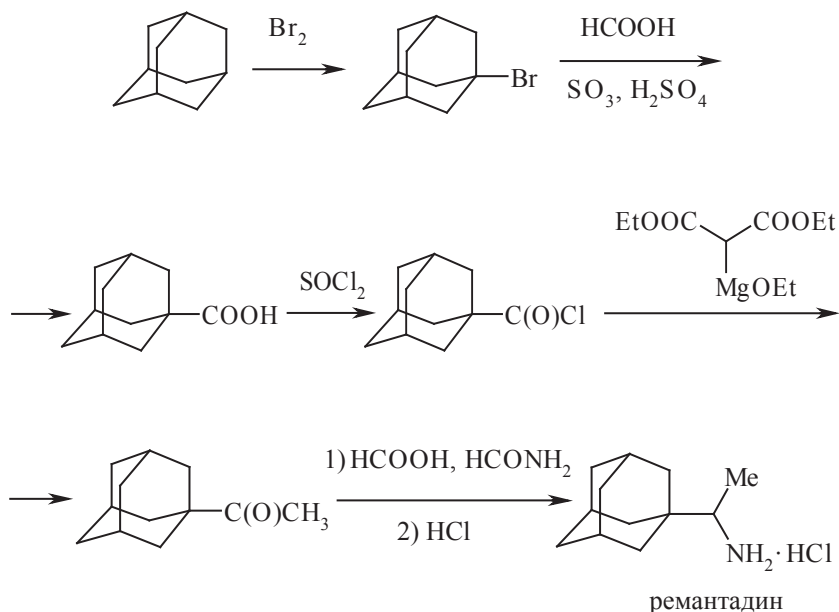
**Мидантан** (гидрохлорид 1-аминоадамантана) – противопаркинсоническое лекарственное средство, влияющее на дофаминергические системы мозга. Наряду со стимулированием выделения дофамина из нейрональных депо и повышением чувствительности дофаминергических рецепторов мидантан, по-видимому, тормозит генерацию импульсов в моторных нейронах центральной нервной системы. Эффективен в отношении вируса гриппа А, однако высокая дофаминергическая активность существенно ограничила его использование в качестве противовирусного средства.

Синтезируют мидантан из 1-бромадамантана, из которого по реакции Лейкарта получают 1-формиламиноадамантан. Далее проводят гидролиз соляной кислотой, в результате которого образуется гидрохлорид 1-аминоадамантана.



**Ремантадин** ( $\alpha$ -метил-1-адамантилметиламина гидрохлорид) – лекарственное средство, проявляющее активность в отношении вируса гриппа А.

Бромированием адамантана бромом в четыреххлористом угле-  
роде в присутствии меди получают 1-бромадамантан, из которого  
по реакции Коха – Хааера (карбоксилирования окисью углерода,  
образующейся при взаимодействии олеума с муравьиной кислотой)  
синтезируют адамантанкарбоновую кислоту. Последнюю обраба-  
тывают тионилхлоридом и получают хлорангидрид, который без  
выделения вводят во взаимодействие с этоксимагниемалоновым  
эфиром с последующим гидролизом и декарбоксилированием.



Данное лекарственное средство применяют для лечения  
в начальной стадии гриппа и для профилактики гриппа и острых  
вирусных респираторных заболеваний в период их эпидемий.



## 2.2. Терпены и терпеноиды

Терпены – это углеводороды, молекулы которых построены из изопреновых звеньев  $C_5H_8$ , т. е. имеют состав  $(C_5H_8)_n$ , где  $n = 2, 3, 4, \dots$ ; относятся к обширному классу природных соединений – изопреноидов.

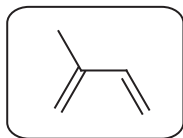
Изопреноиды – обширный класс природных соединений, образующихся в организмах из мевалоновой кислоты, которая в микросомах клеток превращается в пятиуглеродные фрагменты со скелетом изопрена. Биосинтез изопреноидов – процесс последовательного соединения таких пятиуглеродных единиц в цепи и циклы различного строения, что приводит к необычайному структурному разнообразию данных соединений. К изопреноидам относятся: терпены и их производные (терпеноиды), стерины, стероиды, каротиноиды, смоляные кислоты, а также полиизопреноиды – натуральный каучук и гуттаперча. Часть изопреноидов имеет важное биологическое значение: многие гормоны животных, растений и низших организмов, некоторые витамины, антибиотики и др. являются изопреноидами.

Терпеноиды – это различные производные терпенов, обычно кислородсодержащие (спирты, окиси, альдегиды, кетоны, кислоты и их эфиры). Углеродный скелет кислородсодержащих производных терпенов построен из двух, трех и более звеньев изопрена.

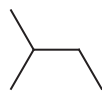
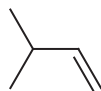
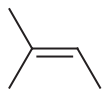
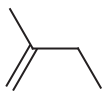
Иными словами, содержащие изопреновые звенья  $C_5H_8$  углеводороды называют терпенами, а их кислородсодержащие производные – терпеноидами.

Терпенами богаты эфирные масла растений, смола хвойных деревьев и каучуконосов. К терпенам относятся и различные растительные пигменты, и некоторые жирорастворимые витамины. Группировка терпенового типа (изопреноидная цепь) включена в структуру многих биологически активных соединений.

Ключевым фрагментом терпенов является не только сам изопреновый остаток, но и его гидрированные варианты – изопентеновый и изопентановый.



изопрен



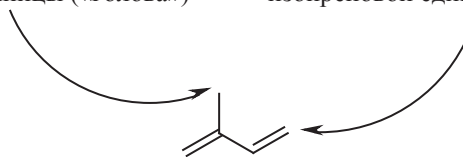
изопентены

изопентан

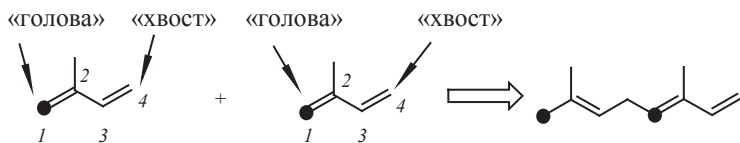
Изопреновые звенья в молекулах терпенов соединены по типу «голова к хвосту», т. е. атом C-1 («голова») одного изопренового остатка соединяется с атомом C-4 («хвостом») другого.

Разветвленный конец  
изопреновой единицы («голова»)

Неразветвленный конец  
изопреновой единицы («хвост»)



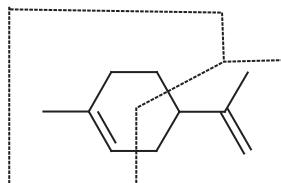
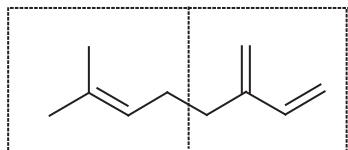
изопрен



ациклический монотерпен

Изопреновая основа терпеноидов была подмечена французским химиком К. Л. Бертолле еще в 1860 г. Однако признание изопреновая структура получила только после работ немецкого ученого О. Валлаха, который в 1887 г. предложил «изопреновое правило» и классифицировал известные тогда терпеноиды, исходя из *изо*-C<sub>5</sub>-фрагментов. В 1953 г. швейцарский ученый Л. Ружичка в результате обширных исследований по определению структуры терпеноидов сформулировал «биогенетическое изопреновое правило» (правило Л. Ружички), согласно которому для всех терпенов, а также для многих витаминов и гормонов гомологической

разностью является изопреновый скелет, т. е. их молекулы построены из нескольких звеньев изопрена. В соответствии с этим правилом структура любого терпеноида может быть графически разбита на изопреновые, а точнее – на изопентановые фрагменты.



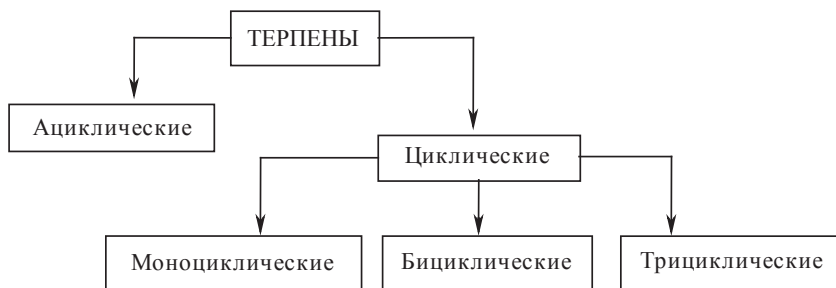
ЛИМОНЕН

Терпены и терпеноиды классифицируют в зависимости от количества изопреновых звеньев (*изо*-C<sub>5</sub>-остатков), из которых они формально построены (см. таблицу). При этом исторически сложилось так, что за единицу терпена принята молекула, состоящая из двух изопреновых звеньев. Это обусловлено тем, что первыми были открыты терпеноиды состава C<sub>10</sub>, а о терпеноидах состава C<sub>5</sub> вообще не было сведений, поэтому и отсчет начали от соединений с двумя изопреновыми остатками, назвав их *монотерпенами*. Когда позднее в растениях все же были обнаружены собственно изопрен и его производные, их называли *гемитерпенами*, так как фрагмент *изо*-C<sub>5</sub> можно считать половинкой терпена.

### Классы терпенов и их углеродный состав

| Углеродный состав | Класс                              |
|-------------------|------------------------------------|
| C <sub>5</sub>    | Гемитерпены (полутерпены)          |
| C <sub>10</sub>   | Монотерпены                        |
| C <sub>15</sub>   | Сесквитерпены (полуторные терпены) |
| C <sub>20</sub>   | Дитерпены                          |
| C <sub>25</sub>   | Сестертерпены                      |
| C <sub>30</sub>   | Тритерпены                         |
| C <sub>40</sub>   | Тетратерпены                       |

Внутри каждого класса терпенов классификация проводится в первую очередь по степени цикличности углеродного скелета, т. е. выделяют ациклические и циклические терпены. Поскольку последние составляют основную массу терпенов, их далее подразделяют на моноциклические, бициклические, трициклические и т. д. (см. рисунок).



Классификация терпенов

Терпены широко представлены в лекарственных растениях и обладают самыми разнообразными терапевтическими свойствами. Они входят в состав эфирных масел и смол. К терпеноидам относятся стероидные соединения, сапонины стероидные и три-терпеновые, горечи, каротиноиды, каучук, гуттаперча.

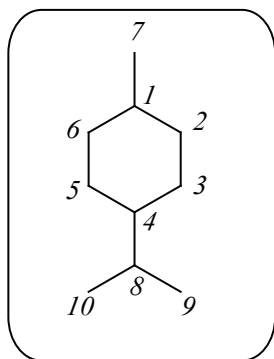
Наиболее распространены моно- и бициклические терпены. Многие из них применяются в медицине или служат исходными продуктами для синтеза лекарственных средств.

### 2.2.1. Моноциклические терпеноиды ментанового ряда

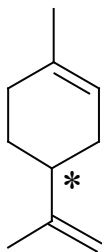
Терпены углеродного состава  $C_{10}$  в количественном отношении (по весу) занимают в ряду всех терпенов лидирующее положение. Монотерпеноиды входят в состав эфирных масел растений и представляют собой в основном бесцветные летучие жидкости с приятным запахом. Молекулы монотерпеноидов содержат два изопреновых звена.

Родоначальником моноциклических терпенов является ментан. В природе в свободном виде ментан не встречается, но он

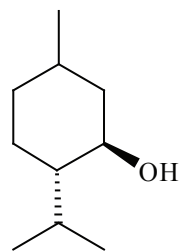
может быть получен гидрированием лимонена или *n*-цимола (4-изопропилтолуола). Наиболее важные представители моноциклических терпенов – лимонен и ментан.



ментан



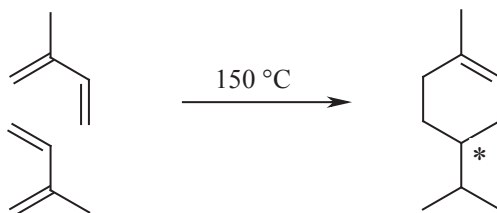
лимонен  
(ментadiен-1,8)



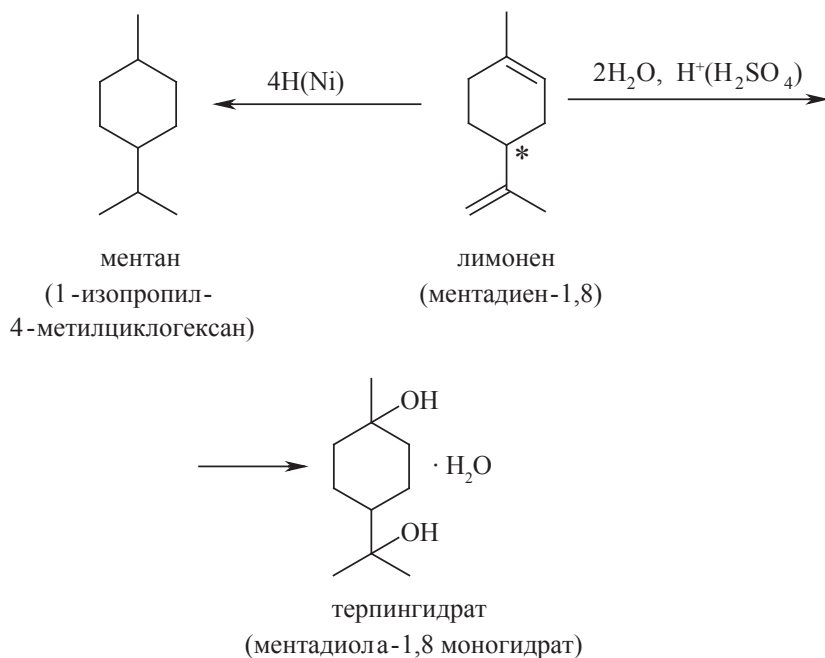
(-)-ментол

**Лимонен** – бесцветная жидкость с лимонным запахом. Существует в виде двух оптических изомеров – *D*-лимонена и *L*-лимонена. В эфирных маслах цитрусовых, например лимона или апельсина, может содержаться до 90 % *D*-лимонена. В скипидаре из живицы сосны обыкновенной (*Pinus silvestris*) содержится 5–6 % *L*-лимонена. *D*-лимонен обладает ярко выраженным цитрусовым запахом, *L*-лимонен имеет хвойный запах. Оба соединения широко применяются в косметике в качестве отдушек. Лимонен также используется как репеллент – он не только эффективно отпугивает, но и убивает многих насекомых.

Рацемическую форму – ( $\pm$ )-лимонен (дипентен) – получают в результате реакции диенового синтеза из изопрена при нагревании.



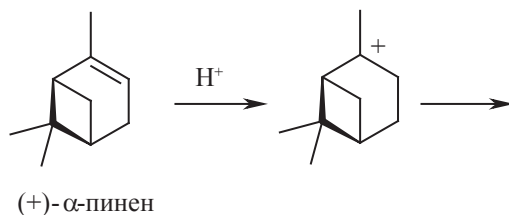
При восстановлении оптически активного лимонена или дипентена получается ментан, а при полной их гидратации в кислой среде, протекающей в соответствии с правилом Марковникова, образуется двухатомный спирт терпин. Последний в виде гидрата (терпингидрата) применяется как отхаркивающее средство при хроническом бронхите, а также иногда в качестве анти-септического и слабого мочегонного средства.

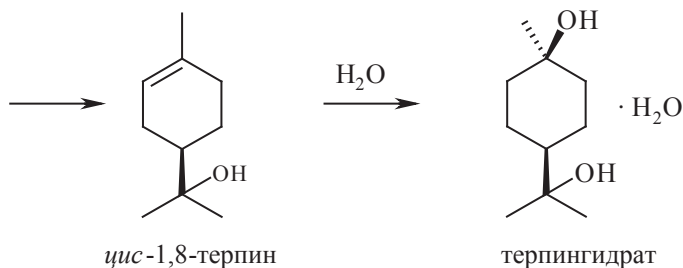
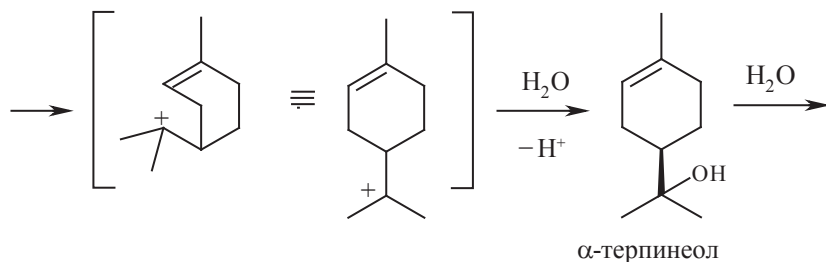


**Терпингидрат** (ментандиола-1,8 моногидрат) – биологически активное вещество отхаркивающего действия. Выводится бронхиальными железами, стимулирует их секрецию, увеличивает количество жидкой составляющей мокроты, улучшает ее отхождение. В качестве лекарственного средства используется только *цис*-изомер терпингидрата.

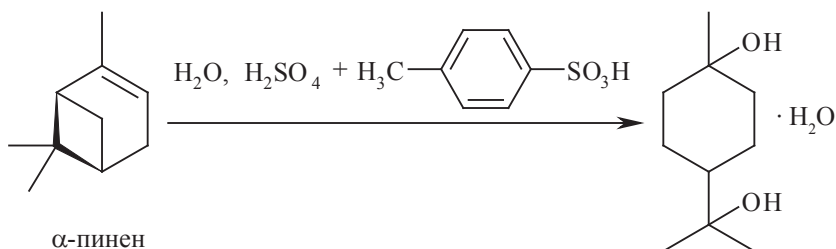
Данное соединение является компонентом некоторых комбинированных противокашлевых лекарственных средств. Так, вместе с декстрометорфаном и левоментолом он входит в препарат Гликодин, с кодеином – в препарат Тедеин, с кодеином и гидрокарбонатом натрия – в препараты Кодтерпин, Теркодин и Терпинкод. Наряду с кофеином, парацетамолом, фенилэфрином и аскорбиновой кислотой терпингидрат содержится в препарате Флюколдекс форте, используемом для снятия симптомов гриппа и простуды.

Технологический процесс промышленного синтеза терпингидрата основан на гидратации  $\alpha$ -пинена. Для получения терпингидрата одну часть скипидара или пиненовой фракции перемешивают в течение 6 ч с 1,5–2 массовыми частями 60 % серной кислоты при температуре 5 °С. Серную кислоту в процессе гидратации разбавляют льдом до 40 % концентрации с целью снижения экзотермического эффекта. При этом четырехчленное кольцо в молекуле пинена разрывается, а по месту разрыва и по двойной связи присоединяются две молекулы воды с образованием терпина. Присоединяя одну молекулу воды, терпин кристаллизуется, образуя терпингидрат. По окончании реакции реакцию смесь отстаивают, верхний слой непрореагировавших терпенов удаляют, а нижний сливают в воду, доводя концентрацию раствора по серной кислоте до 25 %. Через 24–48 ч терпингидрат выкристаллизовывается, его отделяют от кислоты, нейтрализуют 10 % водным раствором каустической соды, направляют для промывки водой на центрифугу и далее собирают в тару для товарной продукции.





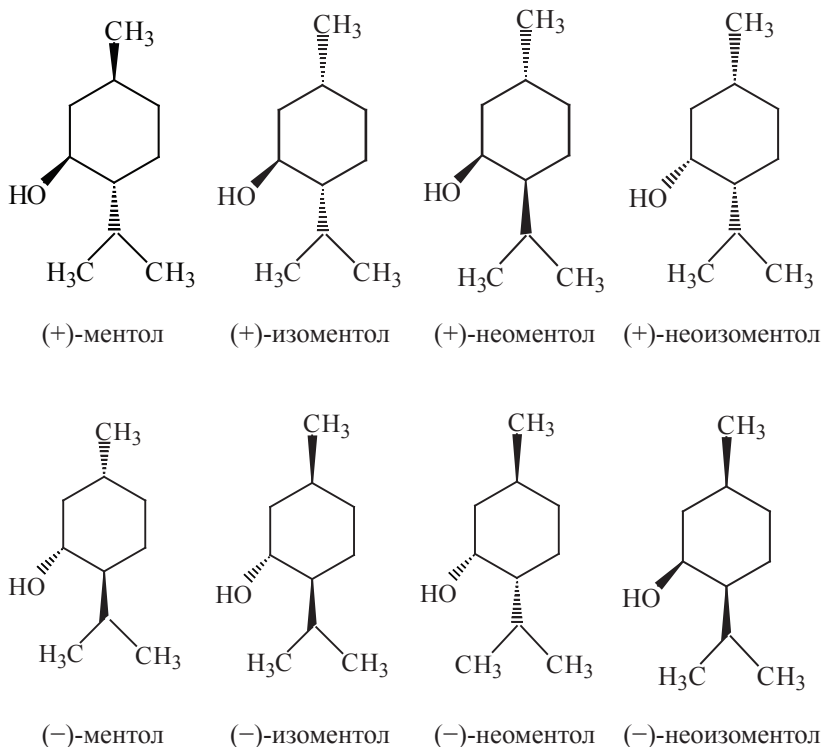
Синтезировать терпингидрат можно и путем гидратации α-пинена смесью серной кислоты с толуолсульфокислотой. При использовании данного метода одну часть α-пинена обрабатывают в аппарате с мешалкой двумя частями серной кислоты и толуолсульфокислоты в отношении 1 : 1 при температуре окружающей среды. Выход терпингидрата при этом на 10–15 % выше, чем при гидратации α-пинена в присутствии серной кислоты на холоде.



**Ментол** среди спиртов ряда ментана имеет наибольшее значение. В этом соединении три асимметрических центра, и оно может



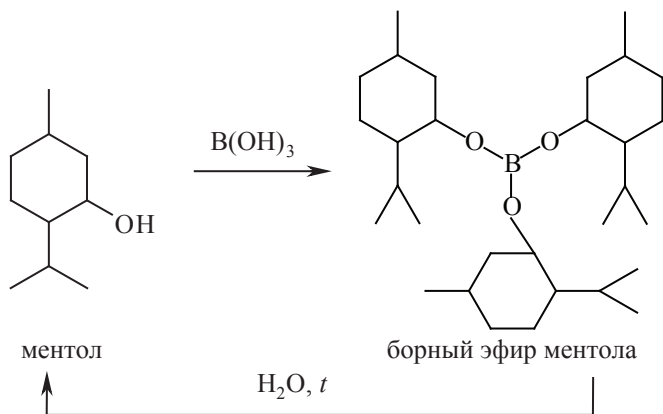
существовать в виде восьми оптических изомеров: ( $\pm$ )-ментола, ( $\pm$ )-изоментола, ( $\pm$ )-неоментола, ( $\pm$ )-неоизомента.



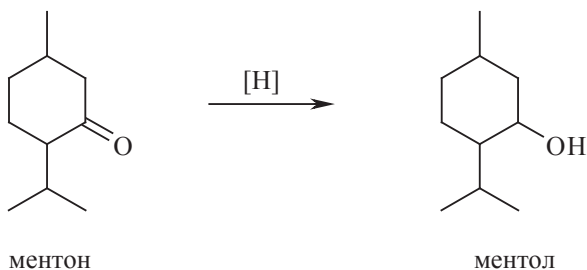
Основным природным изомером является (-)-ментол, у которого гидроксильная, метильная и изопропильная группы размещены экваториально. Важнейший источник (-)-ментола – эфирное масло мяты перечной, в котором его содержание может достигать 70 %. Ментол оказывает антисептическое, успокаивающее и болеутоляющее (отвлекающее) действие, входит в состав таких известных лекарственных препаратов, как Валокордин, Корвалол, Вало-сердин и Валидол, а также мазей и средств для ингаляции.

Для выделения ментола из эфирного масла мяты перечной предварительно проводят щелочное омыление содержащихся

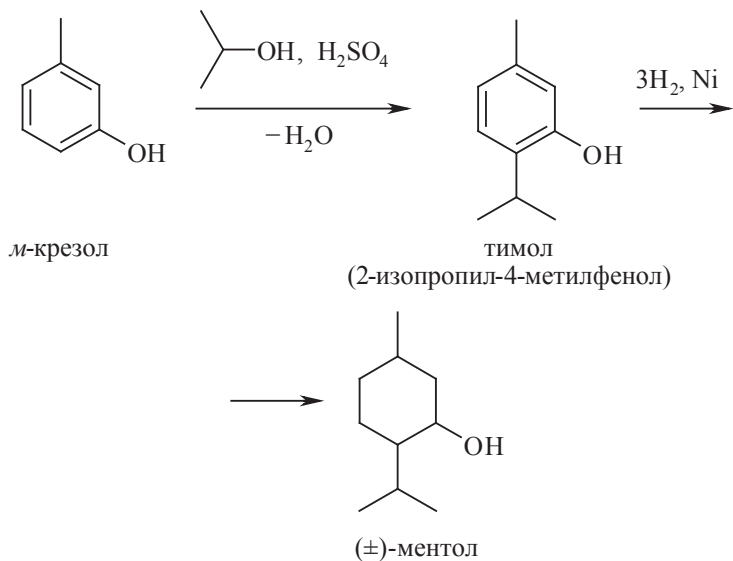
в нем сложных эфиров, а затем переводят ментол в эфир борной кислоты. Летучие компоненты масла отгоняют в вакууме, а оставшийся борный эфир гидролизуют карбонатом натрия и отгоняют ментол с водяным паром. Эфирное масло содержит 50–70 % ментола.



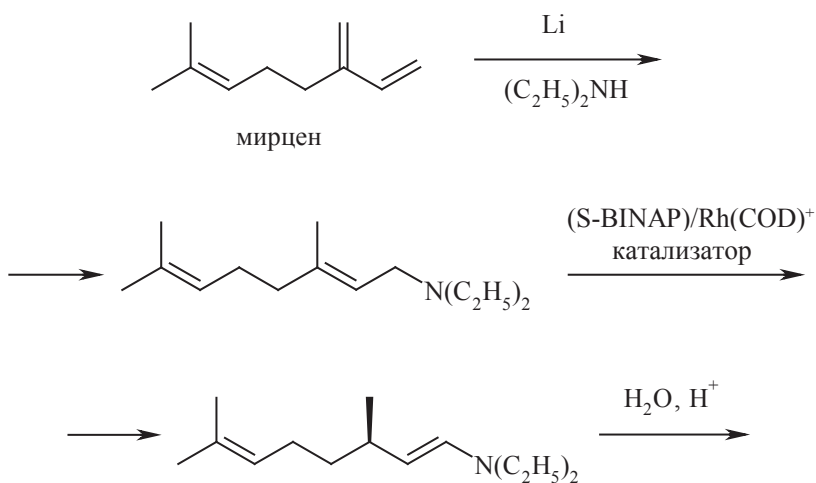
Объемы выделяемого из эфирного масла мяты перечной натурального ментола существенно уступают потребностям пищевой и фармацевтической промышленности, поэтому данное соединение получают и синтетически. В частности, путем восстановления (–)-ментона, содержание которого в эфирном масле мяты составляет около 20 %.

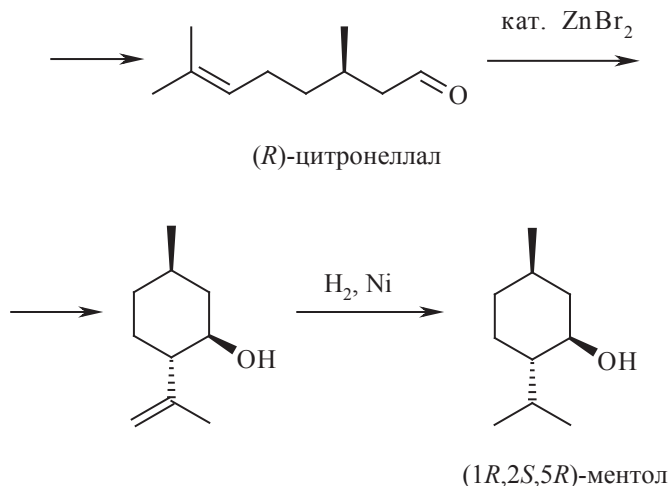


В промышленности (±)-ментол синтезируют алкилированием *m*-крезола по реакции Фриделя – Крафта с последующим каталитическим гидрированием образующегося тимола.

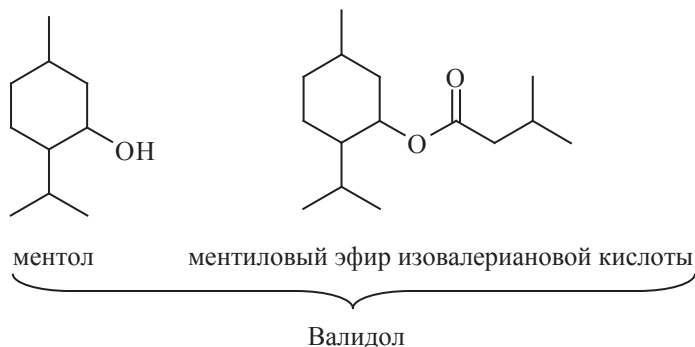


Промышленный синтез практически чистого (1*R*,2*S*,5*R*)-мен-тола разработан японским ученым-химиком Р. Ноери и включает в себя стадию асимметрического гидрирования.





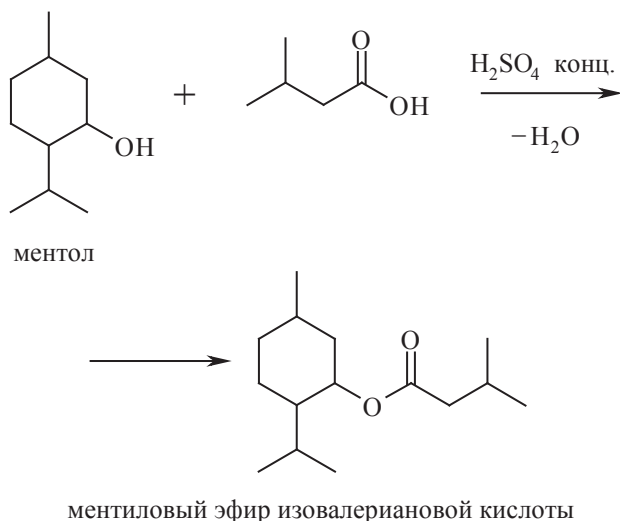
**Валидол** относится к числу старейших в мире официально запатентованных лекарственных средств. Впервые он был произведен и запатентован в Германии в 1897 г. и представлял собой 25–30 % раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты. Данный препарат вызывает рефлекторный сосудорасширяющий эффект и оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему.



Долгое время Валидол изготавливали в аптеках или на небольших предприятиях как галеновый препарат из натурального сырья:

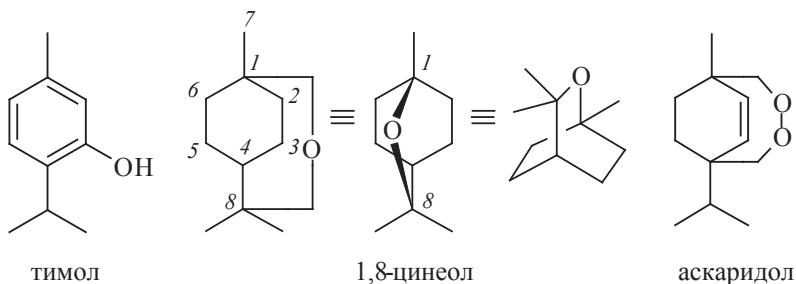
изовалериановой кислоты, выделяемой из валерианового корня, и ментола, получаемого из листьев и стеблей мяты перечной. Извлечение изовалериановой кислоты и ментола из натурального сырья – процесс очень сложный и дорогостоящий, поэтому все дальнейшие усилия исследователей были направлены на разработку технологии получения Валидола с использованием синтетического сырья.

Промышленное производство Валидола основано на этерификации изовалериановой кислоты ментолом.



Многие кислородные производные ментанового ряда также проявляют биологическую активность. Тимол получают из эфирных масел, например тимьянового, выделяемого путем экстракции из листьев и семян *Thymus vulgaris* (тимьяна обыкновенного, или чабреца), и применяют как мягкий антисептик и антигельминтное средство. 1,8-Цинеол (выделяемый из полыни цитварной) используют как антисептическое и отхаркивающее средство. Аскаридол (его выделяют из эфирного масла одного из видов полыни – *Chenopodium ambrosioides*) – эффективное антигельминтное

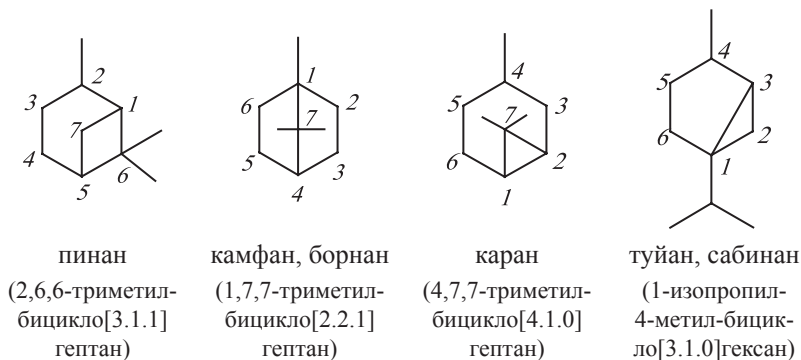
средство для животных (применение аскаридола в медицине ограничено в силу его токсичности).



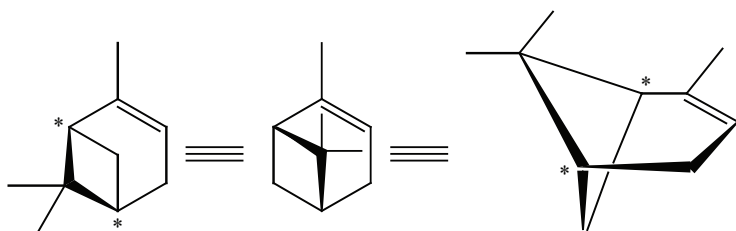
Аскаридол является также главным компонентом эпазота, или мексиканского чая (*Dysphania ambrosioides*), в эфирном масле которого его обычная концентрация составляет 16–70 %. Масло эпазота используется в качестве составляющей тонизирующих напитков и настоек против кишечных паразитов, настоек для лечения астмы, артрита, дизентерии, малярии и нервных заболеваний. В народной медицине применяется в Северной и Южной Америке, Китае, Турции.

## 2.2.2. Бициклические монотерпены

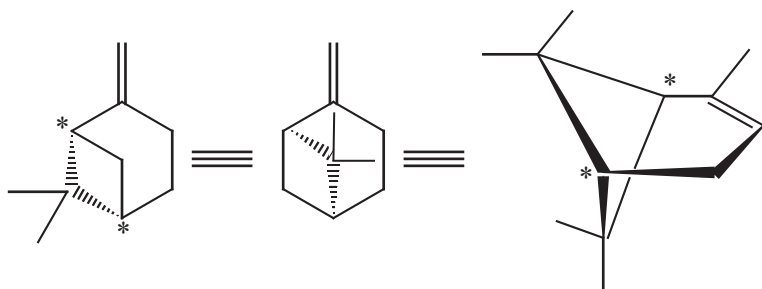
Бициклические монотерпены – обширная группа монотерпенов, в основе строения которых лежат преимущественно четыре структуры:



Практически все основные типы монотерпенов с бициклическим углеродным скелетом представлены в живицах хвойных растений. Наиболее доступными терпенами являются пинены. Так, летучая фракция живицы сосны мягкоигльчатой и сосны алепской содержит более 90 %  $\alpha$ -пинена, 75 % скипидара сосны песчаной приходится на долю  $\beta$ -пинена. Пинен, будучи наиболее доступным, используется в качестве исходного соединения для получения других терпеноидов, например терпингидрата и камфоры.



(1R,5R)(+)- $\alpha$ -пинен



(1S,5S)(-)- $\beta$ -пинен

**Камфора** (1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он, 2-борнанон) широко применяется в медицине как кардиотоническое, аналептическое, местнораздражающее и антисептическое средство.

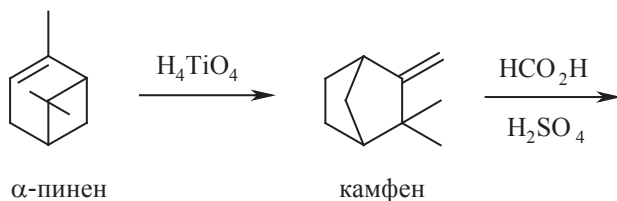
Данное биологически активное вещество содержится в эфирных маслах камфорного лавра, сибирской пихты, базилика, полыни, камфорного шалфея. Основным источником получения

природной камфоры является камфорный лавр, произрастающий во Вьетнаме, Китае, Японии, на Тайване, а также культивирующийся в тропиках. Выход камфоры из древесины камфорного лавра составляет 13 %. Природная камфора представляет собой в основном (+)-камфору.

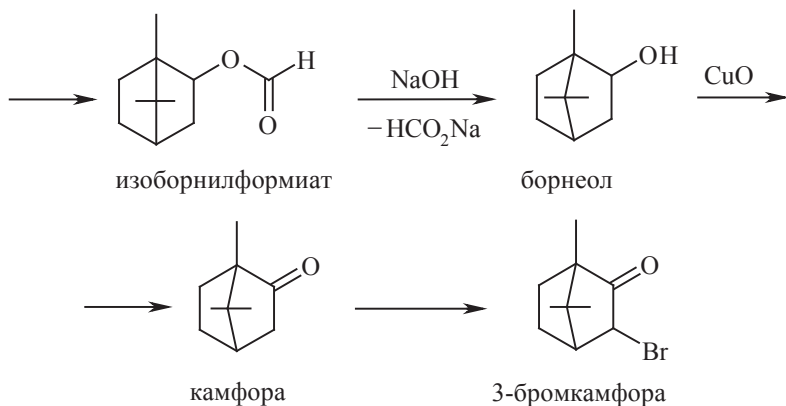
Поскольку природные источники не удовлетворяют потребности в камфоре, широко используются полусинтетические и синтетические способы ее получения.

Промышленное значение имеет разработанный в России в 1936 г. профессором Томского университета Н. В. Вершининым метод получения камфоры из пихтового масла, содержащего 30–40 % борнилацетата. Заключается данный метод в том, что борнилацетат отделяют, подвергают омылению и полученный (–)-борнеол окисляют хромовой смесью в (–)-камфору. Благодаря этому методу был прекращен импорт немецкой и японской камфоры. Детальное фармакологическое и клиническое изучение камфоры, полученной из пихты, показало, что она не только не уступает камфоре, получаемой из камфорного дерева, но и превосходит ее по лечебным свойствам, силе и надежности действия.

Промышленный синтез *рацемической камфоры* был разработан в 1930-е гг. в СССР В. Е. Тищенко, Г. А. Рудаковым и С. Я. Коротовым. Основное вещество скипидара –  $\alpha$ -пинен – пропускают при повышенной температуре над титановой кислотой ( $\text{TiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), в результате чего  $\alpha$ -пинен изомеризуется в камфен. Дальнейшая обработка камфена муравьиной кислотой приводит к образованию изоборнилформиата. При щелочном гидролизе последний переходит в изоборнеол, из которого дегидрированием над медным катализатором получают камфору.







Представленный выше способ позволил создать в нашей стране крупное производство искусственной камфоры и получил мировое признание.

В процессе синтеза камфоры из пинена происходят разнообразные перегруппировки его углеродного скелета. На первом этапе синтеза камфоры осуществляется кислотно-катализируемая перегруппировка  $\alpha$ -пинена в камфен. Эта камфеновая перегруппировка была открыта Е. Е. Вагнером в 1899 г. и позднее модифицирована Х. Меервейном (реакция получила название перегруппировки Вагнера – Меервейна). Характеризуется данная перегруппировка изменениями только циклической части молекулы. Первоначальное присоединение протона по двойной связи приводит к образованию достаточно стабильного третичного карбкатиона (I), который в результате 1,2-сдвига С–С-связи превращается во вторичный катион (II) с борнанным скелетом, который, в свою очередь, опять же за счет 1,2-сдвига С–С-связи, превращается в карбкатион со скелетом изокамфана. В карбкатионе (III) может параллельно происходить и миграция метильной группы (1,2-сдвиг метильной группы), приводящая к образованию энантиомерного катиону (III) карбкатиона (IV). Эта перегруппировка была открыта С. С. Наметкиным в 1924 г. и названа его именем. Перегруппировкой Наметкина, например, объясняется образование рацемической камфоры из оптически активного  $\alpha$ -пинена (см. с. 125).

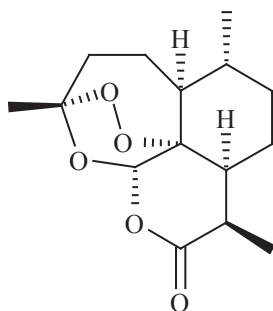


Бромированием камфоры получают бромкамфору, которая применяется при заболеваниях центральной нервной системы как успокаивающее средство.

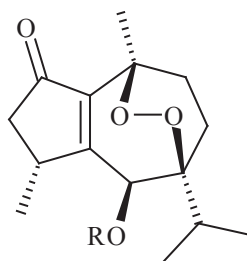
### 2.2.3. Производные сесквитерпенов

Сесквитерпены (полутерпены, от лат. *sesqui* – полтора) – группа органических соединений класса терпенов, в которую входят углеводороды от  $C_{15}H_{24}$  до  $C_{15}H_{32}$ , а также их кислородные производные – сесквитерпеноиды (спирты, альдегиды, кетоны).

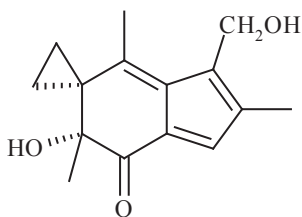
В группе сесквитерпенов выявлены соединения, обладающие более значимой физиологической и фармакологической активностью по сравнению с монотерпенами. Так, артемизин и изонардопероксид высокоэффективны против некоторых видов малярии, а иллудин S и гидроксиметилацилфульвен проявляют противоопухолевую активность.



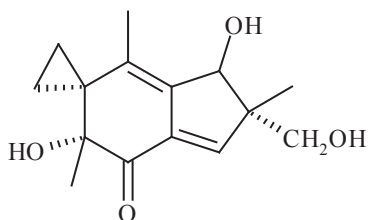
артемизин



изонардопероксид



гидроксиметилацилфульвен  
(HMAF или 114-MGI)



иллудин S

Эта группа в ряду терпенов самая обширная как по количеству обнаруженных в природе соединений, так и по разнообразию их строения.

#### 2.2.4. Производные дитерпенов и тетратерпенов

**Д и т е р п е н ы** – органические соединения группы терпенов, содержащие четыре изопреновых звена с общей формулой  $C_{20}H_{32}$  или  $(C_{10}H_{16})_2$ . Кислородсодержащие производные дитерпенов называют дитерпеноидами.

Дитерпеноиды подразделяются на моноциклические и бициклические. Углеродные скелеты дитерпеноидов характеризуются еще большим разнообразием, чем скелеты сесквитерпеноидов.

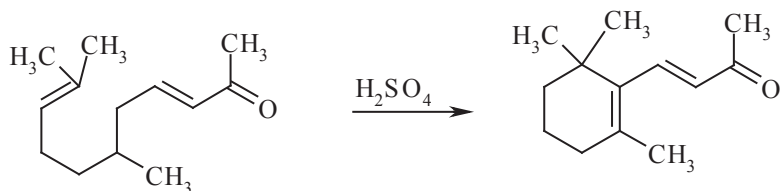
Данные соединения входят в состав смол хвойных растений, камедей, эфирных масел. Дитерпеноидом является ретинол (витамин А), содержащийся как в растительных, так и в животных организмах.

**Ретинол (витамин А)** выполняет множество биохимически важных функций в организме человека и животных. Он необходим для роста, дифференциации и сохранения функций эпителиальных и костных тканей, а также для размножения. Ретиналь – окисленная форма ретинола – является компонентом родопсина – основного зрительного пигмента.

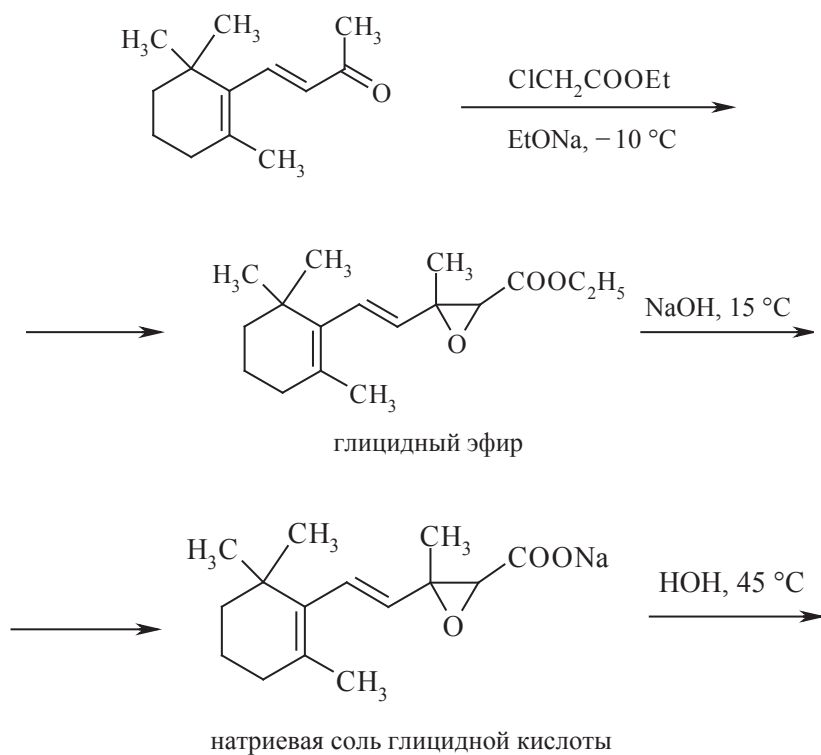
В 1931 г. швейцарский химик П. Каррер описал химическую структуру витамина А. Его достижение было отмечено Нобелевской премией по химии в 1937 г. На витаминных предприятиях России производят ацетат витамина А, основные стадии этого процесса следующие:

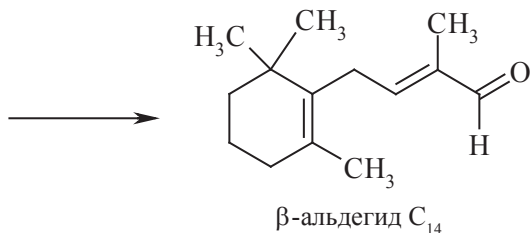
- 1) синтез  $\beta$ -ионона из псевдоионона;
- 2) синтез  $\beta$ -альдегида  $C_{14}$ ;
- 3) синтез третичного ацетиленового карбинола (ТАК) и его изомеризация в первичный ацетиленовый карбинол (ПАК);
- 4) синтез диола  $C_{20}$ ;
- 5) получение ацетата витамина А.

Реакция циклизации на стадии получения  $\beta$ -ионона катализируется серной кислотой.

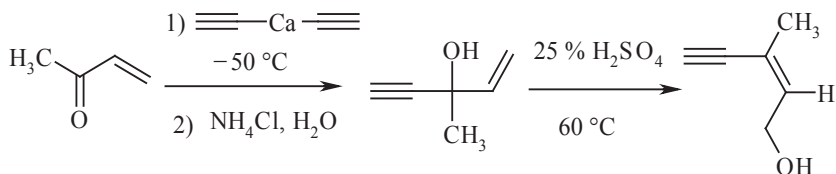


Для получения  $\beta$ -альдегида  $\text{C}_{14}$  проводят взаимодействие  $\beta$ -ионона с этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты в присутствии основания.



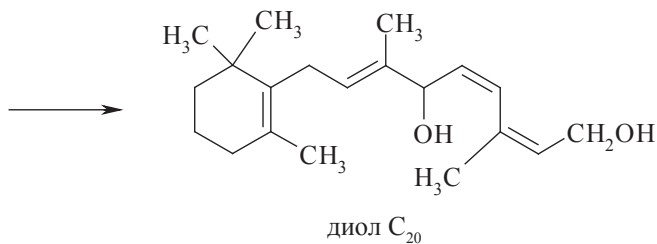
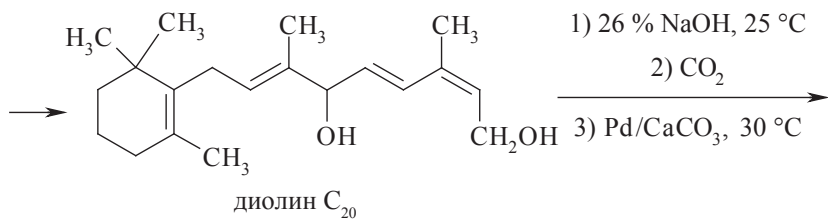


Третичный ацетиленовый карбинол синтезируют из метилвинилкетона, изомеризацию в первичный ацетиленовый карбинол осуществляют действием 25 % серной кислоты.

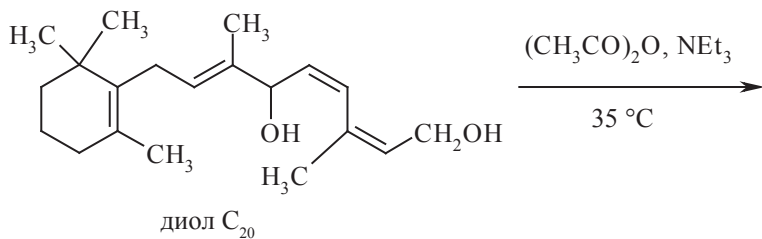


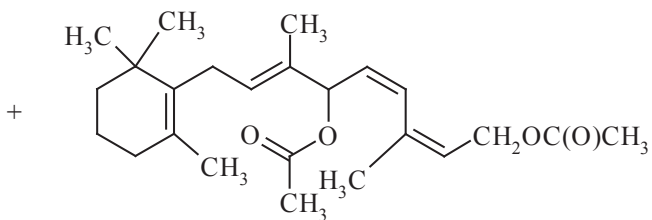
Диол C<sub>20</sub> синтезируют взаимодействием β-альдегида C<sub>14</sub> с первичным ацетиленовым карбинолом и этилмагнийбромидом. На последней стадии проводится изомеризация диолина.





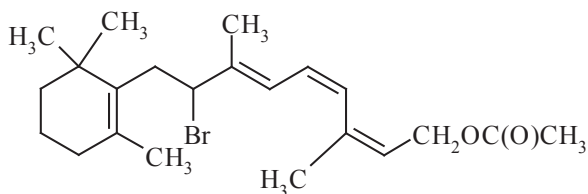
Диол C<sub>20</sub> подвергается ацетилированию, бромированию и дегидробромированию.



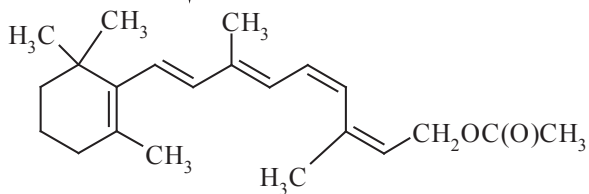


диацетат диола C<sub>20</sub>

50 % HBr, 25 °C



НОН



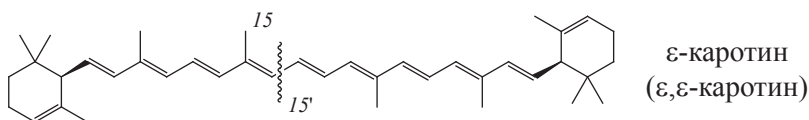
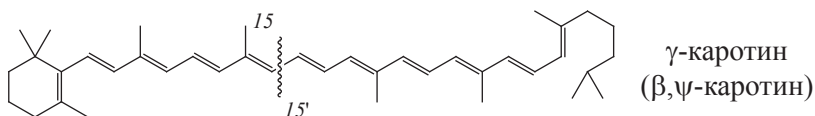
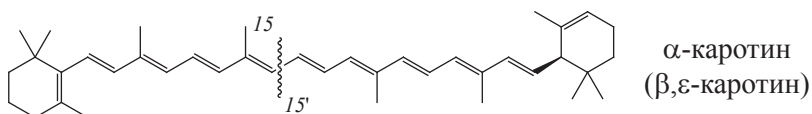
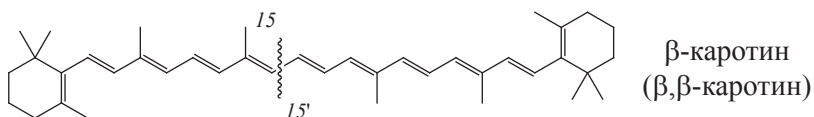
ацетат витамина А

Каротиноиды (от лат. *carota* – морковь) принадлежат к многочисленной группе пигментов тетратерпенового ряда и подразделяются на две группы: каротины (углеводороды)

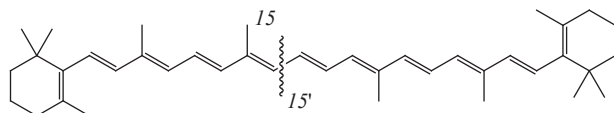


и ксантофиллы – производные каротинов с различными кислородсодержащими функциональными группами.

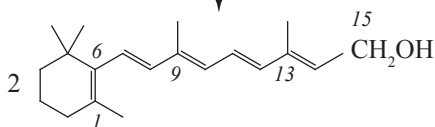
**β-Каротин** является наиболее значимым и распространенным каротиноидом. В большом количестве он содержится в моркови, люцерне, гречихе и многих других растениях. Другие каротиноиды – α-каротин, γ-каротин и ε-каротин – сопутствуют β-каротину, но в меньших количествах.



Наивысшей витаминной активностью обладает именно β-каротин, в молекуле которого имеются два β-кольца. Под воздействием ферментов β-каротин может превращаться в организме в витамин А, поэтому его называют провитамином А. Из одной молекулы β-каротина образуются две молекулы витамина А.



β-каротин C<sub>40</sub>



ретинол (витамин A<sub>1</sub>) C<sub>20</sub>

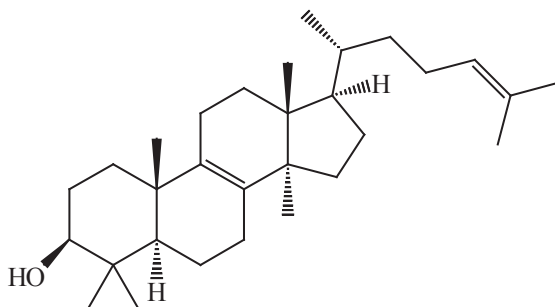
И витамин A, и β-каротин, будучи мощными антиоксидантами, являются средствами профилактики и лечения раковых заболеваний (в частности, они препятствуют повторному появлению опухолей и метастазов после операций).

## 2.2.5. Производные тритерпеноидов

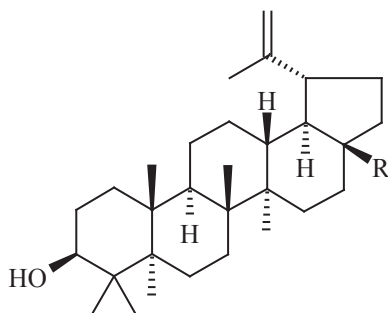
Тритерпеноиды широко представлены в живой природе. Как в животных, так и в растительных организмах они выступают предшественниками стероидов. Наибольшее распространение имеют тетра- и пентациклические тритерпеноиды с разнообразными типами углеродного скелета, проявляющие различные виды биологической активности.

Одним из наиболее важных животных тритерпеноидов является **ланостерин** – основной компонент ланолина, жироподобного покрытия овечьей шерсти. Ланолин используется в фармации в качестве вспомогательного вещества при изготовлении некоторых лекарственных форм.

**Бетулин и бетулиновая кислота**, содержащиеся в коре березы, обладают противовоспалительным, гепато- и гастропротекторным свойством.



ланостерин



бетулин ( $R = \text{CH}_2\text{OH}$ )

бетулиновая кислота ( $R = \text{COOH}$ )

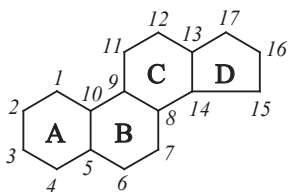
Бетулиновая кислота и ее производные – перспективные соединения для применения в терапии и профилактике ВИЧ-1-инфекции. Механизм их действия заключается в ингибировании начальных стадий репродукции вирусов, что выгодно отличает данные вещества от веществ нуклеозидной природы.

## 2.3. Стероиды

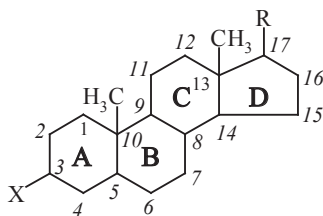
Стероиды представляют собой большую группу природных соединений животного и растительного происхождения, обладающих высокой биологической активностью. В природе стероиды образуются из изопреноидных предшественников. Особенностью

строения стероидов является наличие конденсированной тетрациклической системы гонана (пергидроциклопента[а]фенантрена, прежнее название – стеран). Ядро гонана в стероидах может быть насыщенным или частично ненасыщенным, содержать алкильные и некоторые функциональные группы – гидроксильные, карбоксильные или карбоксильную.

Характерной особенностью большинства природных стероидов является наличие в них кислородсодержащего заместителя при атоме С-3, «ангулярных» метильных групп при атомах С-18 и С-19, а также алифатического заместителя R при атоме С-17.

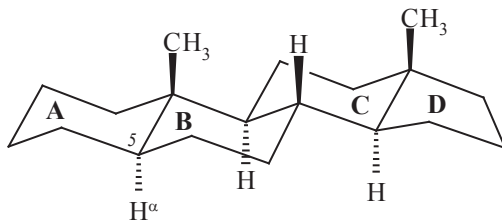


гонан

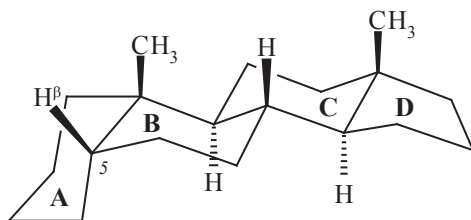


общий скелет стероидов  
(X=OH, OR')

В природных стероидах кольца В и С всегда, а кольца С и D почти всегда *транс*-сочленены, тогда как кольца А и В могут иметь как *транс*- , так и *цис*-сочленения. При этом все циклогексановые кольца находятся в конформации кресла.

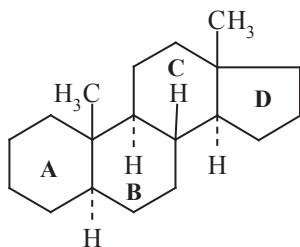


5α-стероид  
(*транс*-сочленение А/В)

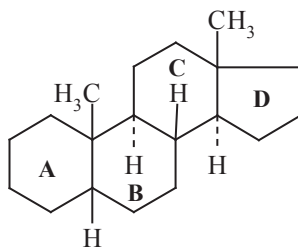


5 $\beta$ -стероид  
(*цис*-сочленение A/B)

При обычном написании формулы стероидов циклический скелет принято изображать плоским. Заместители и атомы водорода в таком случае будут располагаться либо над плоскостью листа (это обозначают сплошной или жирной линией), либо под нею (пунктирная линия).



5 $\alpha$ -стероид



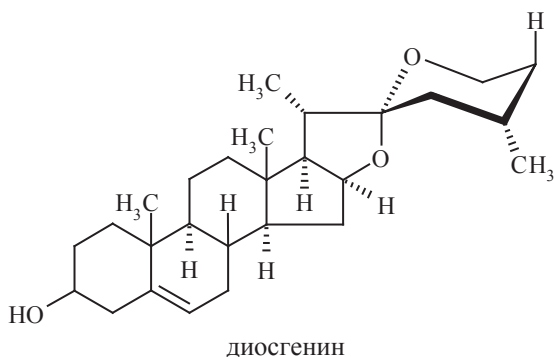
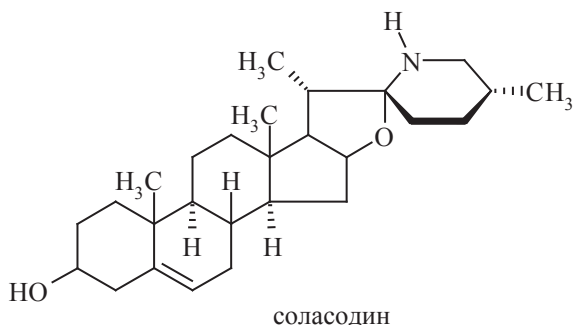
5 $\beta$ -стероид

Стероиды подразделяют на 3 важные группы: стерины, желчные кислоты и стероидные гормоны. Кроме того, к стероидам относят соединения растительного происхождения, обладающие ценными фармакологическими свойствами: стероидные алкалоиды, сердечные гликозиды и стероидные сапонины. Все эти соединения имеют свои структурные особенности, определяющие их специфическую биологическую активность.

Полные химические синтезы стероидов не находят промышленного применения, поскольку получение этих веществ является многостадийным и сопровождается потерями продукта на каждой

стадии, что обуславливает очень низкий выход целевого продукта – десятые и сотые доли процента.

Для получения стероидных гормонов в настоящее время применяют полусинтетические методы, основанные на использовании в качестве исходного сырья стероидов растительного происхождения – стеринов, стероидных сапонинов и стероидных алкалоидов. Так, соласодин является ценным сырьем для производства прогестерона и кортикостероидов, а диосгенин – для промышленного синтеза кортикостероидов и андрогенов.



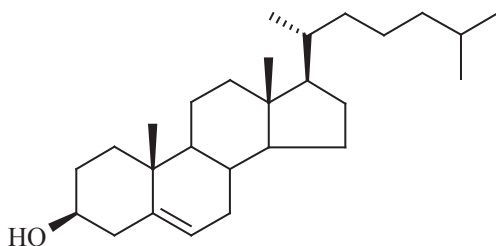
Широкое применение в синтезах стероидов находят также микробиологические методы введения функциональных групп в стероидные структуры.

### 2.3.1. Стерины

С т е р и н ы – это высокомолекулярные циклические спирты. Все стерины содержат гидроксильную группу у атома С-3 и разветвленный алкильный радикал  $C_8-C_{10}$  в положении 17.

Из числа стеринов, содержащихся в животных жирах, наиболее значим холестерин.

**Холестерин** (холестен-5-ол-3 $\beta$ ) является важнейшей составляющей клеточных мембран, он поддерживает их текучесть. В значительных количествах холестерин присутствует в печени и мозге. У позвоночных животных холестерин служит предшественником половых гормонов, кортикостероидов, минералокортикоидов, желчных кислот.



холестерин  
(холестен-5-ол-3- $\beta$ )

Избыток холестерина в организме человека приводит к образованию желчных камней, отложению эфиров холестерина на стенках сосудов, что повышает риск развития инфаркта миокарда и инсульта. Примечательно, что пищевой холестерин составляет всего 20 % от общего холестерина, остальные 80 % синтезируются в печени из уксусной кислоты.

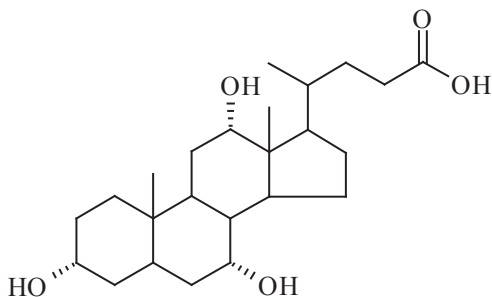
Получают холестерин из спинного мозга животных и из ланолина, смываемого с овечьей шерсти, и используют для синтеза стероидных гормонов и витамина  $D_3$ .

Строение холестерина было установлено немецкими химиками-органиками А. Виндаусом и Г. Виландом в 1926 г.: они подвергали природный холестерин, полученный из ланолина,

реакциям окисления и дегидрирования и анализировали продукты его расщепления. Полученные доказательства строения холестерина многим химикам казались неубедительными, поэтому Р. Б. Вудвордом в 1951 г. был осуществлен полный химический синтез холестерина.

### 2.3.2. Желчные кислоты

Желчные кислоты – это довольно многочисленные гидроксипроизводные холан-24-овой кислоты. В основе желчных кислот лежит углеводород холан ( $C_{24}$ ). По химическому строению эти стероиды близки к холестерину. Для желчных кислот характерно наличие укороченной разветвленной боковой цепи с карбоксильной группой на конце и *цис*-сочленение колец А и В.



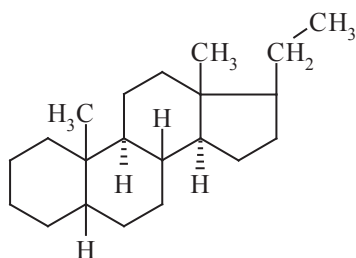
холевая кислота

Образуются желчные кислоты в печени из холестерина. Они обеспечивают растворимость холестерина в желчи и способствуют перевариванию липидов.

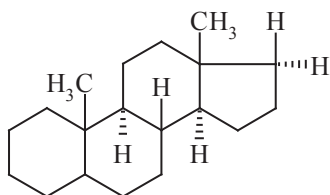
### 2.3.3. Стероидные гормоны

Стероидные гормоны – группа липофильных сигнальных БАВ, регулирующих обменные процессы, рост и репродуктивные функции организма; являются производными ряда углеводов, в основном прегнана, андростана и эстрана.

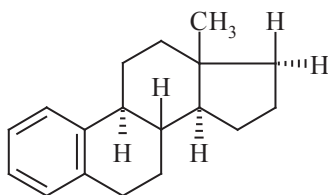




прегнан



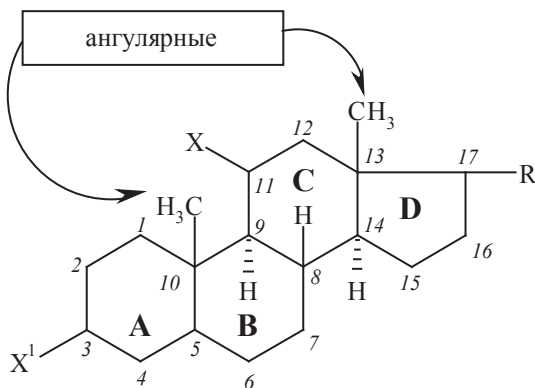
андростан



эстран

По химической структуре стероидные гормоны между собой схожи. Отличие состоит лишь в том, что прегнан имеет в молекуле этильный радикал, а эстран – ароматическое ядро, и у него отсутствует одна из метильных групп.

Структурной основой стероидных гормонов является гидрированный скелет углеводорода циклопентанпергидрофенантрена:



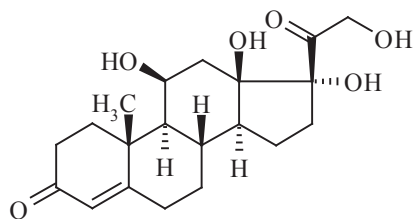
Метильные группы, присоединенные к стероидному циклу в положениях 10 и 13, называются ангулярными. Радикал R и атомы водорода (в положениях 8, 9, 14) могут быть ориентированы в пространстве в *цис*- или *транс*-положении. Условно принято считать, что ангулярные метильные группы расположены над плоскостью листа (это обозначают сплошной линией). Если другие заместители находятся в *цис*-положении, т. е. в одной плоскости с ангулярными группами, то их также обозначают сплошной линией, а если в *транс*-положении, то пунктирной линией.

Стероидные гормоны подразделяются на кортикостероиды (кортикоиды), женские половые гормоны (эстрогены и прогестины) и мужские половые гормоны (андрогены).

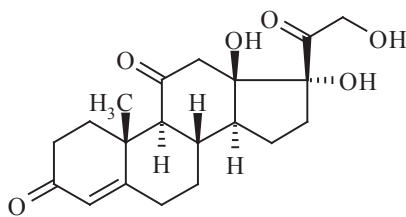
К числу производных прегнана относятся кортикостероиды и гестагенные гормоны, производными андростана являются андрогенные гормоны, а производными эстрана – эстрогенные гормоны.

**Кортикостероиды (кортикоиды)** – особая группа стероидных гормонов, образующихся в коре надпочечников. Их можно условно разделить на две большие группы. Первая группа – глюкокортикоиды (кортизол, кортизон и др.) – участвует в регуляции белкового и углеводного обмена, стимулирует деградацию белков и превращение аминокислот в глюкозу. Вторая группа – минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон и др.) – регулирует водный и ионный обмен.

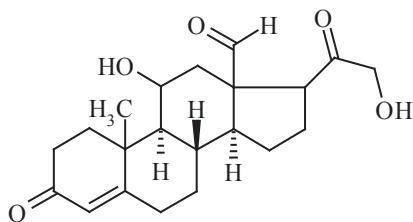
Глюкокортикоиды обладают противовоспалительным, противоаллергическим и иммунодепрессивным свойством. Они широко используются для лечения бронхиальной астмы, экзем, инфекционного гепатита, артритов, астении и других заболеваний.



кортизол (гидрокортизон)



кортизон

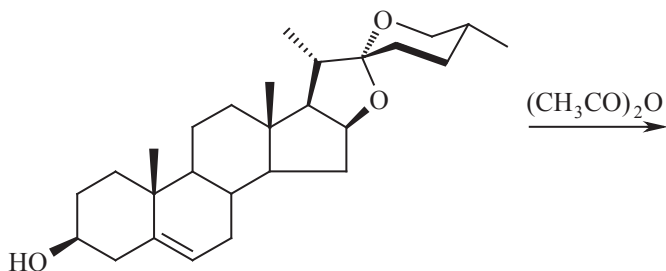


альдостерон

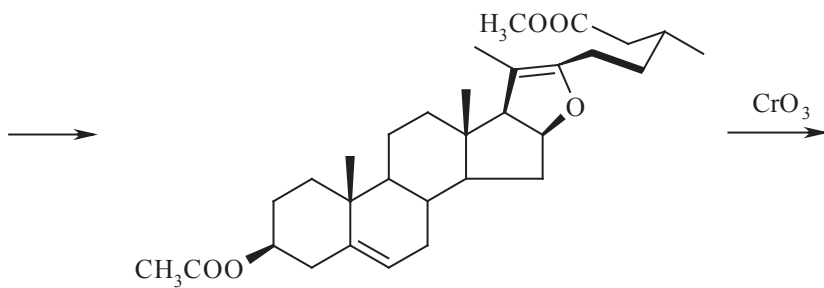
Получают кортикостероиды непосредственно из коркового слоя надпочечников крупного рогатого скота (около 100 мкг от одного животного) или синтетически. Химический синтез кортизона был осуществлен Л. Сареттом (США) в 1948 г.

В настоящее время кортикостероиды чаще всего получают полусинтетическими методами из соласодина и диосгенина или из родственных им природных соединений растительного происхождения.

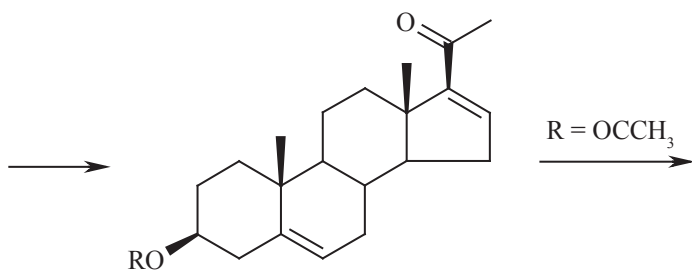
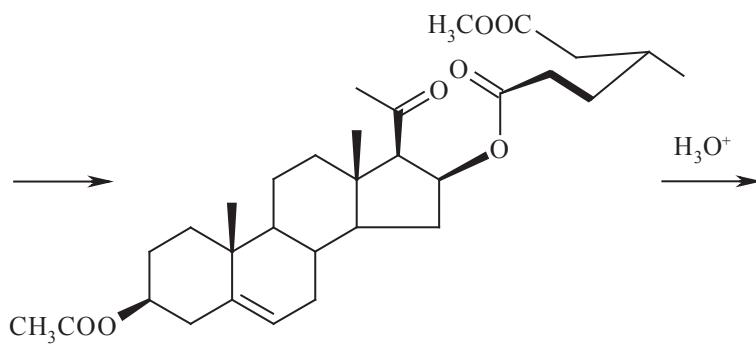
Один из промышленных синтезов гидрокортизона из ацетата 16-дегидропрегненолона включает как последовательность химических реакций (эпоксицирование, гидробромирование, каталитическое гидрирование, бромирование, дегалогенирование и нуклеофильное замещение галогена), так и стадии микробиологического окисления. При этом сначала происходит окисление вторичной спиртовой группы при атоме С-3 с одновременной миграцией двойной связи и образованием винилкетонного фрагмента, а затем гидроксигированию подвергается атом С-11.



диосгенин

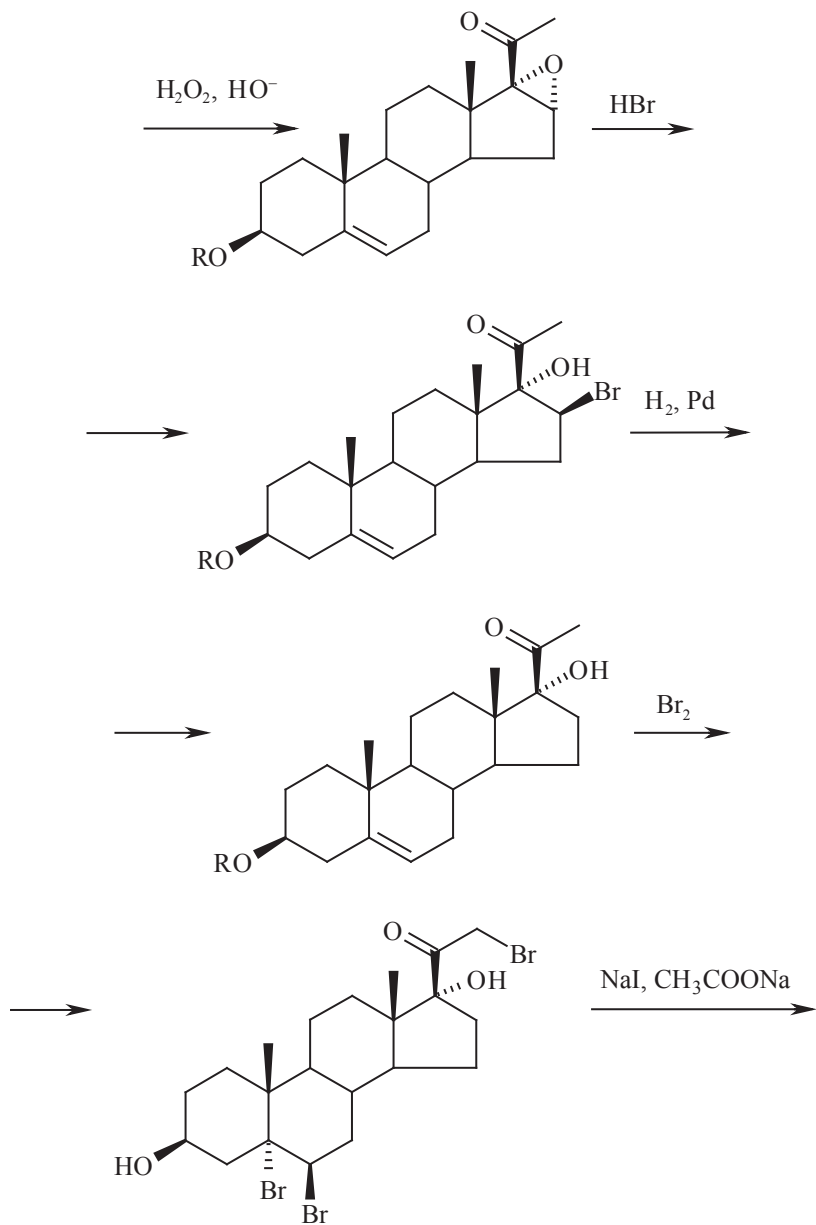


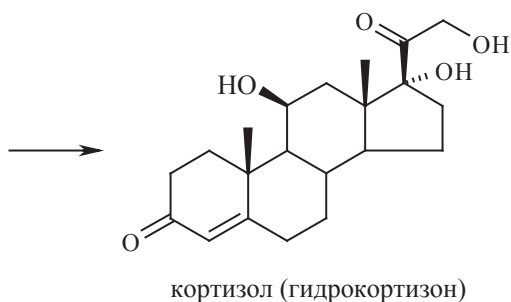
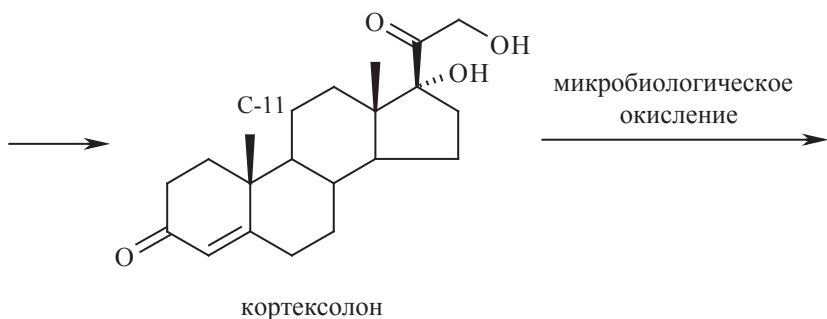
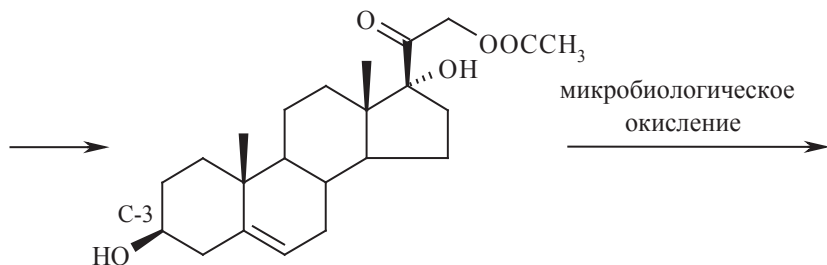
диацетат псевдосапогенина



16-дегидропрегненолон ( $R = H$ )

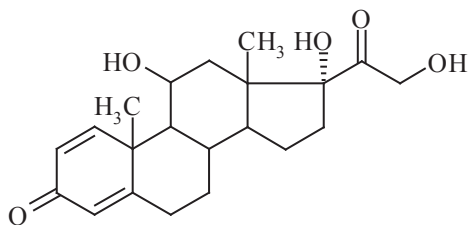
16-дегидропрегненолона ацетат ( $R = OCCH_3$ )



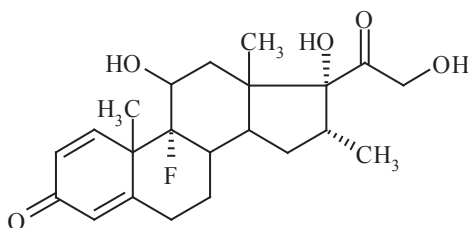


В медицинской практике нашли широкое применение модифицированные аналоги природных кортикоидов: Преднизолон (препарат для лечения экзем, нейродермитов, полиартритов); Дексаметазон (противовоспалительный и противоаллергический препарат); Локакортен (препарат для лечения рожи и других дерматитов) и ряд других. Введение атома фтора в молекулы природных

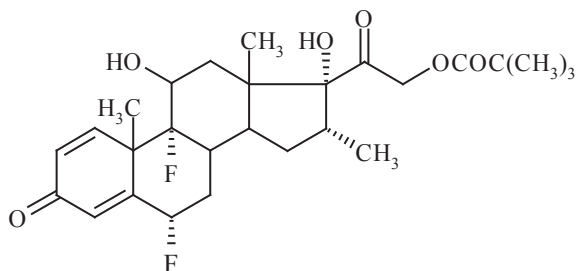
соединений позволило значительно повысить их физиологическую активность и снизить ряд побочных эффектов.



преднизолон



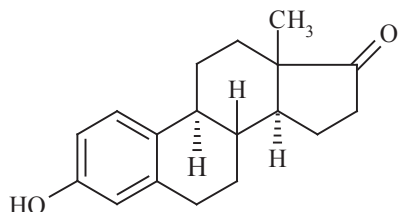
дексаметазон



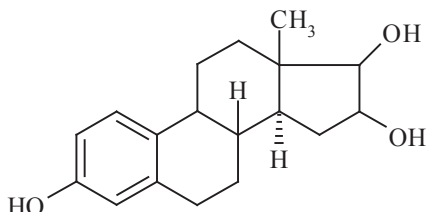
локакортен

**Женские половые гормоны.** К основным гормонам, которые оказывают наибольшее влияние на состояние и функционирование женской половой системы, относятся эстрогены и прогестерон.

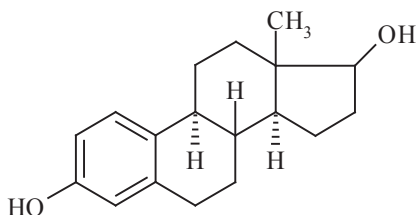
Эстрогены объединяют группу производных циклопентаноктагидрофенантрена, имеющих ароматическое бензольное кольцо. Все они относятся к  $C_{18}$ -стероидам и содержат гидроксигруппу у атома С-3 (в бензольном кольце) и  $\beta$ -гидроксигруппу или кетогруппу у атома С-17. У человека выделяют три типа эстрогенов: эстрон, эстриол и эстрадиол. Наиболее активным из них является эстрадиол, за ним следуют эстрон и эстриол.



эстрон



эстриол



эстрадиол

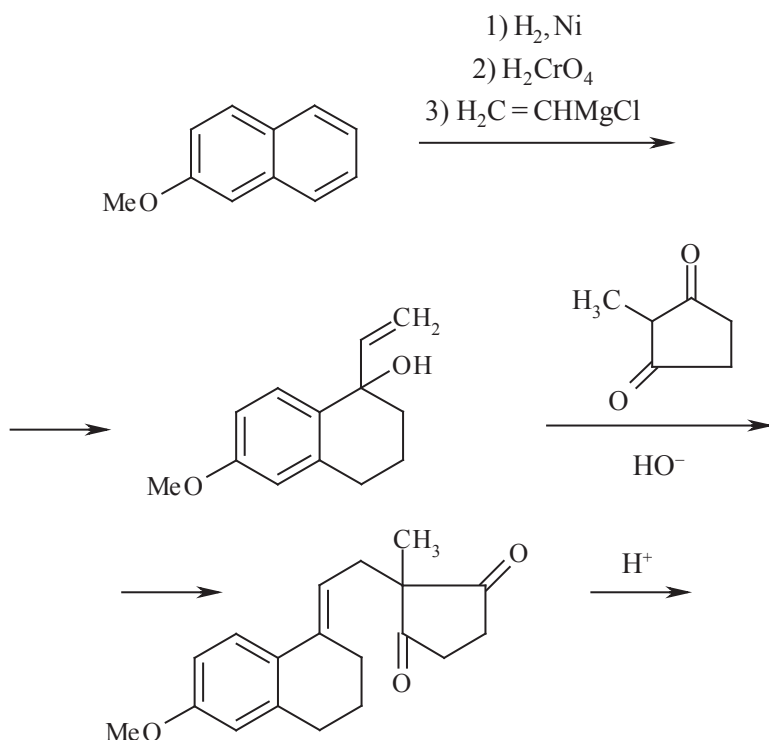
Под воздействием эстрогенов в период полового созревания появляются вторичные половые признаки, стимулируется развитие влагалища, матки и фаллопиевых труб. Эстрогены влияют на отложения жира, определяющие женские контуры тела, и на созревание скелета. При сильном истощении продукция эстрогенов падает, что предотвращает возможность забеременеть. При избыточном высококалорийном питании продукция эстрогенов достигает сверхвысокого уровня и может привести к состоянию, которое называется синдромом доминирования эстрогенов и характеризуется различными симптомами, такими как ускорение процесса старения, аллергия, уплотнение грудных желез, депрессия,

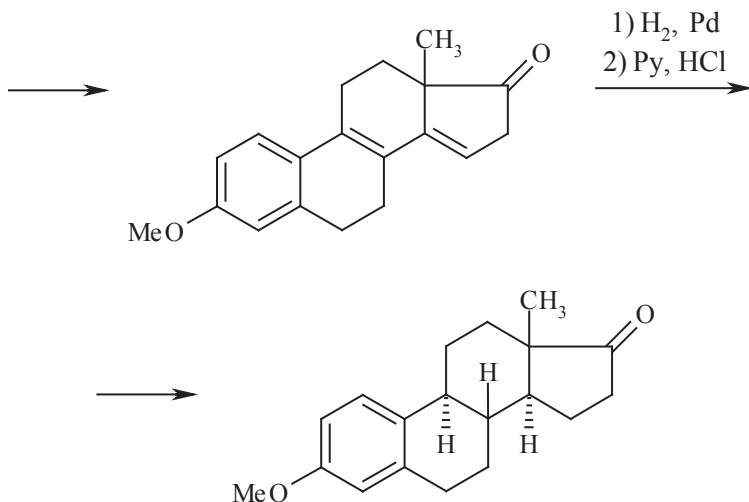


раздражительность, слабость, фиброзно-кистозная мастопатия, головные боли, гипогликемия, повышенная свертываемость крови, бесплодие, остеопороз, нарушение функции щитовидной железы, рак матки, ожирение, желчно-каменная болезнь, аутоиммунные заболевания. Соотношение между эстрогенами и прогестероном меняется в разные фазы жизни женщины.

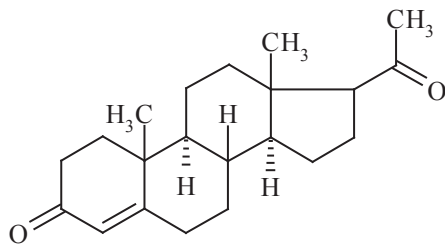
Эстрогены используются для лечения половой недостаточности, климактерических расстройств, гипертонии, онкологических заболеваний и ряда других патологий.

Первый полный синтез эстрона был осуществлен в 1948 г. Г. Аннером и К. Мишером (Швейцария). В настоящее время эстрогены получают в промышленных условиях путем химического синтеза. В 1962 г. И. В. Торгов (СССР) предложил простой синтез эстрона.



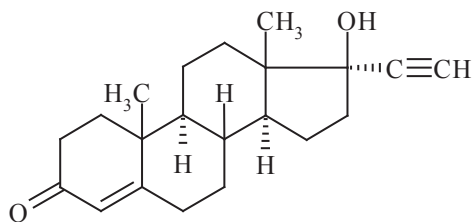


Прогестерон – стероидный гормон группы прогестинов (гестагенов), вырабатываемый как в женских, так и в мужских организмах. У женщин он образуется в желтом теле яичников, а у мужчин его производят яички. Небольшое количество прогестерона у обоих полов выделяют надпочечники. Функции этого гормона в организме связаны в основном с половой сферой. Часто его называют гормоном беременности: у женщин он подготавливает внутренний слой матки к закреплению оплодотворенной яйцеклетки и обеспечивает нормальное течение беременности.

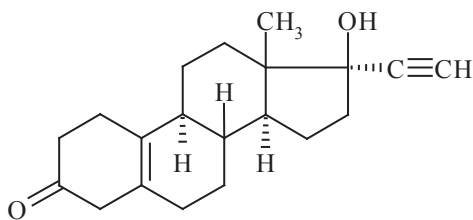


прогестерон

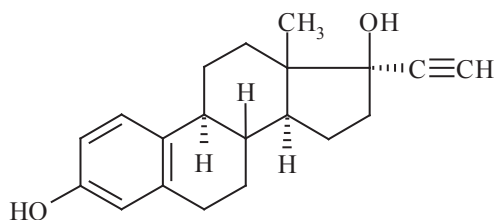
Известен ряд синтетических аналогов прогестерона, проявляющих аналогичную активность. Это прегнин (этистерон), применяющийся для прекращения патологических маточных кровотечений; норэтинодрел и местранол, входящие в состав оральных контрацептивных средств и способные эффективно тормозить овуляцию.



прегнин



норэтинодрел

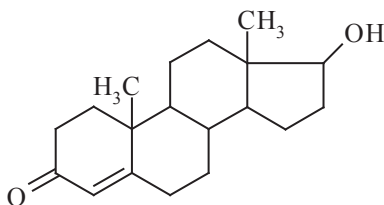


местранол

**Мужские половые гормоны (андрогены).** Наиболее важным представителем мужских половых гормонов является тестостерон. Он вырабатывается главным образом семенниками, а также в небольших количествах яичниками и корой надпочечников

и у мужчин, и у женщин. Тестостерон участвует в развитии мужских половых органов, вторичных половых признаков; регулирует сперматогенез и половое поведение, а также оказывает влияние на азотистый и фосфорный обмен.

Андрогены, в отличие от эстрогенов, имеют две ангулярные метильные группы (у атомов С-10 и С-13); в противоположность ароматическому характеру кольца А эстрогенов тестостерон, кроме того, содержит кетонную группу (как и кортикостероиды).



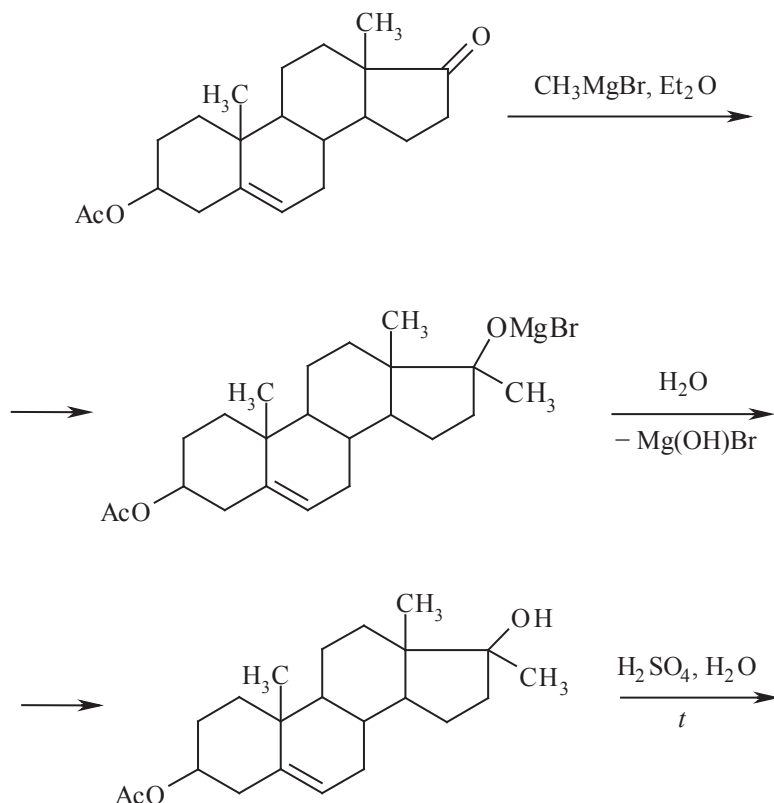
тестостерон

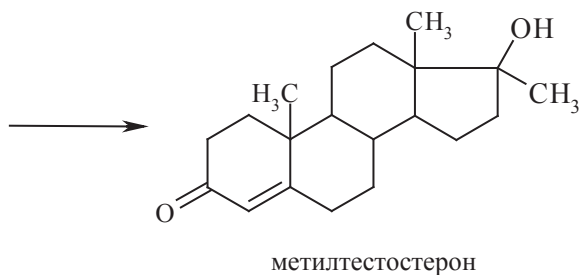
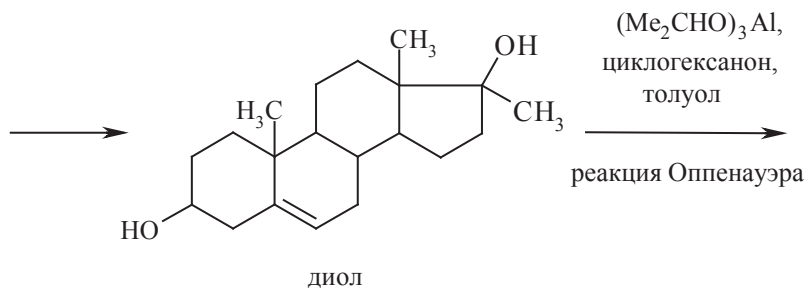
Первый синтез тестостерона осуществил немецкий химик А. Бутенандт в 1935 г. В том же 1935 г. Л. Ружичка синтезировал высокоактивный 17 $\alpha$ -метилтестостерон – первый искусственный гормон, который широко применяется и в настоящее время в качестве орального андрогена, не разрушаемого ферментами желудочно-кишечного тракта. В 1936 г. было установлено, что действие тестостерона становится более длительным после этерификации жирными кислотами. Эфиры создают своеобразное депо в месте введения, из которого они постепенно всасываются. На основании этих исследований был разработан тестостерона пропионат, наиболее активный из исследованных эфиров и устойчивый при хранении. Его получают этерификацией тестостерона пропионовым ангидридом при 110–114 °С.

Тестостерон и его полусинтетические аналоги (эфиры тестостерона, метилтестостерон) обладают способностью оказывать стимулирующее действие на синтез белков в организме (вызывать анаболический эффект). Однако эта способность у них выражена

намного слабее, чем андрогенная активность. В 1945 г. писатель П. де Крюи отметил анаболические свойства тестостерона, тестостерона пропионата и метилтестостерона в своей книге «Мужские гормоны». Это книга внесла существенный вклад в популяризацию тестостерона (и будущих анаболических стероидов) как средства увеличения мышечной массы у спортсменов.

Метилтестостерон в промышленном масштабе получают из дегидроэпиандростерона. Действием метилмагнийбромида на дегидроэпиандростерон получают диол, который при окислении изопропилатом алюминия в циклогексаноне дает метилтестостерон.





Промышленное получение андрогенов в качестве лекарственных препаратов осуществляется также на основе частичного синтеза из растительных гликозидов: природного стероидного алкалоида соласодина или агликона одного из сапонинов – диосгенина.

## Список рекомендуемой литературы

- Вартанян Р. С.* Синтез основных лекарственных средств / Р. С. Вартанян. – М. : Мед. информ. агентство, 2005. – 848 с.
- Граник В. Г.* Основы медицинской химии / В. Г. Граник. – М. : Вузовская книга, 2001. – 384 с.
- Исляйкин М. К.* Химия и технология химико-фармацевтических препаратов / М. К. Исляйкин. – Иваново : Изд-во Ивановской гос. хим.-техн. акад., 1998. – 65 с.
- Коротченкова Н. В.* Витамины алициклического ряда. Строение, свойства, синтез, химическая технология : Текст лекций / Н. В. Коротченкова, В. Я. Самаренко. – СПб. : Изд-во СПХФА, 2001. – 68 с.
- Мокрушин В. С.* Основы химии и технологии биоорганических и синтетических лекарственных средств / В. С. Мокрушин, Г. А. Вавилов. – СПб. : Проспект науки, 2009. – 496 с.
- Овчинников Ю. А.* Биоорганическая химия / Ю. А. Овчинников. – М. : Просвещение, 1987. – 815 с.
- Органическая химия* : учеб. для вузов. В 2 кн. Кн. 2. Специальный курс / Н. А. Тюкавкина, С. Э. Зурабян, В. Л. Белобородов [и др.] ; под ред. Н. А. Тюкавкиной. – М. : Дрофа, 2008. – 591 с.
- Племенков В. В.* Химия изопреноидов / В. В. Племенков ; Алтайский гос. ун-т. – Барнаул, 2007. – 322 с.
- Племенков В. В.* Введение в химию природных соединений / В. В. Племенков. – Казань : Изд-во Казан. гос. ун-та, 2001. – 372 с.
- Солдатенков А. Т.* Основы органической химии лекарственных веществ / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик. – М. : Химия, 2001. – 192 с.
- Штрыкова В. В.* Химия и технология биологически активных веществ : учеб. пособие / В. В. Штрыкова. – Томск : Изд-во ТПУ, 2004. – 114 с.
- Яхонтов Л. Н.* Синтетические лекарственные средства / Л. Н. Яхонтов, Р. Г. Глушков ; под ред. А. Г. Натрадзе. – М. : Медицина, 1983. – 272 с.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

|                |   |
|----------------|---|
| Введение ..... | 3 |
|----------------|---|

## 1. ХИМИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

|  |    |
|--|----|
| 1.1. Производные фенилуксусной и фенилпропионовой кислот .....         | 9  |
| 1.2. Производные аминокилбензолов .....                                | 21 |
| 1.2.1. Производные ряда (2-аминоэтил)фенола .....                      | 21 |
| 1.2.2. Производные ряда (2-аминопропил)бензола .....                   | 32 |
| 1.2.3. Другие производные аминокилбензолов .....                       | 40 |
| 1.3. Производные бензгидрола и бензилового спирта .....                | 45 |
| 1.4. Производные фенола .....  | 49 |
| 1.4.1. Простые эфиры фенолов .....                                     | 49 |
| 1.4.2. Производные <i>n</i> -аминофенола и <i>o</i> -аминофенола ..... | 54 |
| 1.4.3. Производные салициловой кислоты .....                           | 56 |
| 1.5. Производные анилина .....   | 63 |
| 1.5.1. Производные антраиловой кислоты .....                           | 63 |
| 1.5.2. Производные <i>n</i> -аминобензойной кислоты .....              | 65 |
| 1.5.3. Другие производные анилина .....                                | 69 |
| 1.6. Производные ароматических кетонов .....                           | 74 |
| 1.7. Сульфамиды .....  | 83 |
| 1.7.1. Сульфаниламиды .....  | 83 |
| 1.7.2. Другие производные с сульфамидной группой .....                 | 99 |

## 2. ХИМИЯ АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

|  |     |
|--|-----|
| 2.1. Производные ряда адамантана .....                   | 106 |
| 2.2. Терпены и терпеноиды .....                          | 108 |
| 2.2.1. Моноциклические терпеноиды ментанового ряда ..... | 111 |
| 2.2.2. Бициклические монотерпены .....                   | 121 |
| 2.2.3. Производные сесквитерпенов .....                  | 126 |
| 2.2.4. Производные дитерпенов и тетратерпенов .....      | 127 |
| 2.2.5. Производные тритерпеноидов .....                  | 133 |
| 2.3. Стероиды .....                                      | 134 |
| 2.3.1. Стерины .....                                     | 138 |
| 2.3.2. Желчные кислоты .....                             | 139 |
| 2.3.3. Стероидные гормоны .....                          | 139 |
| Список рекомендуемой литературы .....                    | 154 |



Учебное издание

Носова Эмилия Владимировна  
Мочульская Наталия Николаевна

# ХИМИЯ КАРБОЦИКЛИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Учебное пособие

Зав. редакцией *М. А. Овечкина*  
Редактор *Е. И. Маркина*  
Корректор *Е. И. Маркина*  
Компьютерная верстка *Н. Ю. Михайлов*

План выпуска 2015 г. Подписано в печать 30.11.2015.  
Формат 60 × 84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура Times.  
Уч.-изд. л. 7,0. Усл. печ. л. 9,06. Тираж 100 экз. Заказ № 397.

Издательство Уральского университета  
620000, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре УрФУ.

620000, г. Екатеринбург, ул. Тургенева, 4.

Тел.: +7 (343) 350-56-64, 350-90-13.

Факс: +7 (343) 358-93-06.

E-mail: [press-urfu@mail.ru](mailto:press-urfu@mail.ru)

